UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 128

Le Traitement rapide de la Syphilis primo-secondaire par la Pénicilline seule

— Doses variant de 1.200.000 unités en injection unique à 4.250.000 unités.

— Contrôle des résultats thérapeutiques par les réactions sérologiques quantitatives.

Expérience de trois ans

(Travail de la clinique des maladies cutanées et syphilitiques du Professeur JOULIA.)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 3 Juillet 1953

PAR

Jacques DULUC

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Externe des Hôpitaux
Diplômé de Sérologie
Diplômé de Médecine Coloniale
Diplômé de Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports
Diplômé de Médecine Aéronautique
Diplômé de Médecine Marine Marchande
Lauréat des Hôpitaux

Né à BORDEAUX (Gironde), le 22 Août 1927

Examinateurs de la Thèse

MM. JOULIA, Professeur ..... *Président*
SARIC, Professeur .....
LE COULANT, agrégé..... *Juges*
PAUTRIZEL, Maître de Conférences agrégé...

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 128

Le Traitement rapide de la Syphilis primo-secondaire par la Pénicilline seule

— Doses variant de 1.200.000 unités en injection unique à 4.250.000 unités.

— Contrôle des résultats thérapeutiques par les réactions sérologiques quantitatives.

Expérience de trois ans

(Travail de la clinique des maladies cutanées et syphilitiques du Professeur JOULIA.)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 3 Juillet 1953

PAR

Jacques DULUC

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Externe des Hôpitaux
Diplômé de Sérologie
Diplômé de Médecine Coloniale
Diplômé de Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports
Diplômé de Médecine Aéronautique
Diplômé de Médecine Marine Marchande
Lauréat des Hôpitaux

Né à BORDEAUX (Gironde), le 22 Août 1927

Examinateurs de la Thèse

MM. JOULIA, Professeur ..... *Président*
SARIC, Professeur .....
LE COULANT, agrégé..... *Juges*
PAUTRIZEL, Maître de Conférences agrégé...

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, L. CHELLE
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. R. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES. LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	CREYX.
id.	BROUSTET.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
id.	MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	DUFOUR.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clinique de la tuberculose.	PIÉCHAUD.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	N.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.
Anatomie pathologique	LÉGER.
Anatomie	RIGAUD.

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
id.	QUILICHINI.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.
Biochimie médicale	NEUZIL.
Pathologie expérimentale	FAURE.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	DUBARRY.
id.	F.-J. TRAISSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
id.	LENG-LÉVY.
id.	LAVIGNOLLE.
id.	MORETTI.
Chirurgie générale	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
id.	VILLAR.
id.	TINGAUD.
id.	DEPAULIS.

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE.
id.	FAUGÈRE.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE.

AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique)

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.
Accouchements	CHASTRUSSE.
Puériculture	VERGER.
id.	PÉRY.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
id.	COUSTOU.

	MM.
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELRE.
Chimie analytique	BABIN.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.

Le Secrétaire Principal de la Faculté : M. ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

Je dédie cette thèse.

A MA MÈRE - A MON PÈRE

Avec mes sentiments les plus affectueux et les plus reconnaissants.

A MA SŒUR

A MA FIANCÉE ET A SA MÈRE

A MA FAMILLE

AU PERSONNEL DE LA CLINIQUE
DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIQUES

A MES PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE ET COLONIALE

Au Docteur L. TEXIER

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour l'accueil amical et patient qu'il nous a réservé et les conseils éclairés qu'il nous a dispensés.

A M. le Médecin Général QUERANGAL DES ESSARTS

Directeur du Service de Santé de la IIIe Région Maritime
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Officier de l'Instruction Publique

Qui a guidé nos premiers pas vers les deux buts que nous cherchions à atteindre : la Médecine et la Marine.

Nous lui exprimons ici toute notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Médecin Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance
Officier d'Académie

A Monsieur le Médecin en chef de 1re Classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Médecin des Hôpitaux Maritimes
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur PAUTRIZEL

Maître de conférences agrégé
Docteur ès-sciences
Chef de Laboratoire au Centre de Prophylaxie antivénérienne
Croix de guerre

Qui, avec sa rigueur scientifique et son enthousiasme, a su nous faire découvrir le monde attachant du laboratoire en nous donnant de précieux conseils.

Nous lui exprimons ici toute notre reconnaissance pour son appui toujours bienveillant.

Monsieur le Professeur Agrégé LE COULANT

Médecin Dermato-Vénéréologiste des Hôpitaux
Officier d'Académie

Monsieur le Professeur SARIC

Professeur de Pathologie générale et expérimentale
Médecin des Hôpitaux
Officier d'Académie

Hommages respectueux.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur P. JOULIA

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques
Expert des Maladies vénériennes et des Tréponématoses
à l'Organisation Mondiale de la Santé
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Instruction publique

Qui nous a fait le grand honneur de nous recevoir dans son service où depuis trois ans nous n'avons cessé de bénéficier de son enseignement remarquable ;

Qui a bien voulu accepter la présidence de notre thèse et nous guider dans son élaboration. Nous le prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre profond respect, de notre grande admiration et de notre vive gratitude.

INTRODUCTION

Dans l'histoire de la thérapeutique antisyphilitique, deux dates sont à retenir :

— En 1910, Erlich met au point le fameux 606, introduisant ainsi les dérivés arsenicaux dans la lutte contre la syphilis, qu'il veut guérir en une seule piqûre. La *Therapia magna sterilisans* se révélait encore chimérique.

— En 1921, Lazerac et Levaditi montrèrent l'efficacité du bismuth sans cependant en préciser le modé d'action puisque ce corps s'avérait ne pas être tréponémicide. Nous étions toujours, malgré l'acquisition de ces composés, dans le domaine de l'empirisme ; les congrès de vénéréologie se multipliaient afin de codifier le traitement de la syphilis où dérivés arsenicaux, mercure, iodure, bismuth, étaient utilisés seuls ou alternés selon les écoles ; la durée de 4 ou 5 ans imposée au traitement était l'objet de nombreux slogans, à usage prophylactique pour les collectivités et les traités de thérapeutique prescrivent encore la friction mercurielle de la Renaissance pour le nouveau-né syphilitique.

Le bismuth, pour sa part, prit, pendant 25 ans, une place prépondérante et, il faut le reconnaître, méritée. Il est aisé de comprendre que certains auteurs ne l'abandonnent qu'avec regret et préfèrent l'unir à la pénicilline ; celle-ci réalise pourtant à elle seule, nous le verrons, une arme de choix et donne une assurance suffisante, sans qu'il soit nécessaire de lui adjoindre un produit indéniablement toxique, et plus ou moins bien supporté.

Ces efforts thérapeutiques louables, étaient donc tributaires de médicaments imparfaits, toxiques, pas assez actifs ou d'action mal précisée. De plus, il se basaient sur une sérologie déficiente de par ses antigènes empiriques et mal interprétée dans ses résultats.

Depuis 1940, les découvertes se sont multipliées, la pénicilline a fait son apparition, les réactions sérologiques se sont perfectionnées, en sensibilité et en spécificité avec l'apport du cardiolipide, amenant un retour à des bases immunologiques et la redécouverte des tests quantitatifs ; enfin le tréponème a été maintenu en survie par Nelson qui a pu mettre ainsi au point un nouveau test de dépistage et lever un voile de la structure antigénique du micro-organisme.

A la lumière de ces faits nouveaux, la part de la syphilis s'est mieux dégagée en pathologie et nous apparaît maintenant prendre sa place, à ses premiers stades, aux côtés des autres maladies infectieuses.

Un dépistage précoce est de rigueur afin de combattre le tréponème avant qu'il n'ait eu le temps de se fixer dans les tissus d'élection où il se retranche.

Le malade n'est plus à la merci d'un traitement long, aveugle, coûteux et empirique, chaque instant de l'évolution de sa maladie est attentivement suivi, permettant de lui assurer une guérison rapide et certaine.

Retour d'Amérique, où il avait pu étudier au Laboratoire de Recherches des Maladies Vénériennes (V.D.R.L.) de State Island, à New-York, les résultats obtenus par Mahoney, le Professeur Joulia décida d'entreprendre, à Bordeaux, l'étude du traitement rapide de la syphilis par la pénicilline.

L'Organisation Mondiale de la Santé confirma son accord à cette expérience, en faisant parvenir à la Clinique de Dermato-Vénéréologie les premiers flacons de pénicilline procaïne alumine monostéréatée à 2 %, nécessaire à cette expérience, qui avait pour but de confirmer les *doses minima* qu'il convenait d'utiliser pour guérir la syphilis primo-secondaire.

L'Ecole bordelaise s'est préoccupée avant tout d'étudier, de comprendre le mécanisme d'action de la pénicilline, d'en suivre les effets sur l'organisme infesté par le tréponème pour l'appliquer à la clinique, reprenant ainsi l'expérimentation américaine : quelques schémas divers de traitement furent essayés pour ne conserver que ce qui nous semblait le plus probant.

Les résultats obtenus ont pleinement confirmé l'attente de cette école, démontrant une fois de plus que seule une union étroite du clinicien avec le laboratoire, permet une réalisation scientifique spectaculaire et efficace dont le malade est l'entier bénéficiaire.

Avant de rapporter les observations issues de ces travaux, nous devons exposer les bases expérimentales et sérologiques qui ont été nécessaires pour mener à bien cette expérience.

Nous envisagerons donc, successivement, les rapports entre la pénicilline et le tréponème, les bases sérologiques du traitement, le traitement par lui-même et les résultats qui en découlent.

PÉNICILLINE ET TRÉPONÈME

Il a fallu attendre 1943 avant que Mahoney, Arnold, Harris (33) puissent faire leurs premiers essais expérimentaux et cliniques au Laboratoire de Recherches des Maladies Vénériennes de State Island à New-York.

Cette expérimentation permit d'admettre que le cycle du tréponème était d'environ 72 heures et que, si le sang d'un malade était imprégné d'un taux suffisant de pénicilline durant 72 à 96 heures, on était certain de détruire l'agent infectant sans lui donner la possibilité de se reproduire (2).

— Eagle a montré que le tréponème pâle est le plus sensible à la pénicilline de tous les agents pathogènes qui ont été étudiés et que de basses concentrations de cet antibiotique sont fatalement mortelles pour ce micro-organisme (39).

— Mahoney établit alors que la dose nécessaire de pénicilline, pour traiter une syphilis primaire est celle qui donne une concentration dans le sérum sanguin supérieure ou égale à 0,03 unités Oxford par centimètre cube, durant une période de 72 à 96 heures (39, 23).

— Rein (41) insiste sur le fait que le temps nécessaire pour détruire le tréponème est plus long que celui dont on a besoin pour mettre hors de combat les autres micro-organismes étudiés ; indiquant ainsi à nouveau la nécessité de maintenir un niveau convenable de pénicilline dans le sérum et les tissus où se loge l'agent infestant, et ceci durant un laps de temps suffisant. Autrement dit, une concentration basse mais prolongée de pénicilline dans le sang est plus efficace que des taux très élevés qui n'ont qu'une durée éphémère.

Les premières syphilis primaires furent traitées par Mahoney avec 1.200.000 unités de pénicilline G. en solution aqueuse, réparties en 48 piqûres de 25.000 unités chacune, administrées toutes les 4 heures (33, 2).

Les modalités de traitement ont ensuite varié selon les indications données par les dosages de pénicillinémie chez les malades, les expérimentateurs étant soucieux d'avoir constamment un taux supérieur aux 0,03 unités fatidiques. On préconisa ainsi 1.200.000 unités en injection de 20.000 unités toutes les 3 heures. On doublait les doses pour une syphilis secondaire : 2.400.000 unités en injections de 40.000 unités toutes les 3 heures.

Les succès obtenus étaient alors de l'ordre de 80 % en Amérique (2). Cependant Eagle et Musselman mettaient en évidence un véritable phénomène de zone dans l'action bactéricide de la pénicilline et montraient que des bactéries sont tuées plus rapidement par de basses concentrations de pénicilline, qu'elles ne le sont par de hautes concentrations (10).

En 1948, Sallimar, Hedge et Brown mettent en évidence que la pénicilline G. est absorbée plus lentement, et la même année Buckwalter et Dickson découvrent que les gels avec 2 % de monostéarate d'alumine retardent considérablement l'élimination des suspensions des sels de pénicilline (6 *bis*).

C'est ainsi que la pénicillinémie, dosée chez 173 malades ayant reçu 300.000 unités de pénicilline G. procaïne en solution dans huile additionnée d'alumine monostéréatée (abréviation P.A.M.), était de 0,047 unités à la 96e heure dans 81,4 % des cas, et de 0,036 unités à la 120e heure dans 64,5 % des cas.

Les 98 malades qui avaient reçu 600.000 unités de P.A.M. avaient une pénicillinémie de 0,077 unités dans 89,5 % des cas à la 96e heure et les 69 sujets traités avec 3 injections de 600.000 unités toutes les 24 heures présentaient, en moyenne : 0,310 unités dans 100 % des cas à la 96e heure.

120 heures après une seule injection de 1.200.000 unités de P.A.M., les taux extrêmes dosés variaient de 0,0125 à 0,062 uni-

tés ; ainsi 5 jours après l'injection, dans 7 cas sur 8, on avait encore le taux tréponémicide (16, 43 et 14).

On comprend tout l'intérêt de ces dosages de pénicillinémie, tout au moins pour la surveillance des premiers malades traités dans un service. C'est ainsi que 72 malades et témoins eurent leur pénicillinémie dosée après injection des différentes pénicillines par le Laboratoire départemental de Sérologie de Bordeaux, et que des résultats comparables à ceux publiés par les Américains furent trouvés avec la P.A.M., affirmant sa supériorité tant par son retard d'élimination que par la présence du monostéarate d'alumine qui agirait en particulier, en mettant en alerte le système réticulo-endothélial et favoriserait ainsi le système de défense de l'organisme ; ce qui permettrait à la pénicilline d'agir à des taux encore moins élevés que 0,03 unité par centimètre cube (Pautrizel). Il est évident que chaque individu élimine plus ou moins rapidement la pénicilline injectée et que l'une des lacunes des statistiques est de ne donner qu'une approximation, un ordre de grandeur en rejetant dans l'ombre le cas particulier.

Les tests pratiqués, eurent lieu chez des malades hospitalisés soit couchés, soit debout. Une activité marquée, ou la marche seulement peut être cause d'une plus rapide absorption des préparations du dépôt de pénicilline que lorsque le malade est au repos. Nous voyons que le choix de la pénicilline à employer est capital dans le traitement de la syphilis primo-secondaire, pour avoir à la fois une dose efficace durant un temps suffisamment prolongé : c'est ainsi que tributaire du perfectionnement des préparations de l'antibiotique, la clinique dermatologique de Bordeaux a été amenée à utiliser les pénicillines suivantes que nous retrouverons dans les observations :

1° *Pénicilline procaïne au monostéréate d'alumine à 2 %* (*P.A.M.*) : sel procaïnique de pénicilline micronisée d'aluminium dont le dosage dans le sang a donné les résultats cités plus haut.

Commercialisée en France sous le nom de flocilline, c'est celle qu'on emploie exclusivement dans le traitement antisyphilitique à Bordeaux et qui constitue la base de la majeure partie de nos observations. Ajoutons que son injection n'est pas douloureuse et qu'elle est bien supportée par le malade.

2° *Spécilline G. cristallisée en solution aqueuse* : fut employée au début du traitement en injection de 50.000 unités, toutes les 2 heures.

3° *Pénicillinate de quinine* : micro-cristaux de benzyl pénicillinate de vinyl-quinuclidyl-methoxy-quinolyl-carbinol en suspension huileuse, spécialisée sous le nom de Péniquinyl.

Signalons que cette dernière pénicilline a servi de base au traitement de la syphilis primo-secondaire en Afrique du Nord (James, Bru et Grenier) (15).

Pautrizel a particulièrement étudié les répercussions sur l'organisme de la destruction du tréponème pâle par la pénicilline, véritable réaction spécifique, « phénomène de choc particulier aux spirochétoses et envisagé dans le cas de la syphilis comme l'action lytique exercée par le médicament sur le tréponème » (de Seabra) (40).

L'élévation de température et la chute des éosinophiles sanguins (20), qui caractérisent la réaction d'Herxheimer, ont une réelle valeur pour confirmer le diagnostic et prouver l'efficacité du traitement. Pautrizel et de Seabra ont rapporté le protocole de l'étude du sang des malades traités par la pénicilline et de la comparaison faite avec les non-spécifiques mettant en évidence tout l'intérêt des antihistaminiques qui bloquent la réaction thermique sans modifier la chute des éosinophiles qui serait, elle, sous la dépendance de l'irritation des terminaisons nerveuses de l'endothélium des vaisseaux par le complexe antigène-anticorps formé (Pautrizel) (19,40).

A la suite de ces travaux, les malades mis en traitement par la pénicilline reçurent un anti-histaminique de synthèse avant leur première injection, leur évitant le désagrément d'une

poussée thermique élevée, on s'adresse ainsi à un médicament biologiquement étudié.

Nous ne ferons que citer rapidement l'action de la pénicilline sur les tréponèmes du chancre et des lésions cutanées ayant constaté comme de nombreux auteurs tant français qu'américains, que sous l'effet de l'injection d'antibiotique le tréponème disparaît du chancre et des plaques muqueuses en douze heures environ. On doit cependant faire une réserve à ce sujet, car il n'a pu être prouvé que le tréponème ne prenait pas sa forme granulaire qui est considérée comme sa forme de résistance et échappe à nos moyens d'investigation courants.

Pour obtenir des résultats satisfaisants, il n'est pas nécessaire de faire une débauche d'une dizaine de millions de pénicilline dans une syphilis primo-secondaire ; comme le prouve notre expérience, une quantité de pénicilline suffisante pour satisfaire le postulat de Mahoney assure le plein succès du traitement. Il s'agit donc d'un traitement sur des bases biologiques et scientifiques et non sur une appréciation empirique.

L'Ecole américaine utilise des doses de pénicilline peu élevées pour le traitement de la syphilis primo-secondaire.

— Technique de Moore : 10 injections de P.A.M. (cf. *N.B.*) : 600.000 unités par jour.

— Technique de Thomas (41 et 42) : 1.200.000 unités de P.A.M. suivies de 600.000 unités par jour, pendant 5 jours.

— Technique de Curtiss (7) : 2.400.000 unités de P.A.M., en 1 ou 2 piqûres suivies de 4 injections à 4 jours d'intervalle, de 600.000 unités chacune.

— Technique d'Arnold (2) : 1.800.000 unités en 3 injections de 600.000 unités par 24 heures. Une seule injection de 600.000 unités paraît suffisante pour cet auteur.

N.B. — P.A.M. : pénicilline procaïne au monostéréate d'alumine à 2 %.

L'Ecole française a expérimenté divers schémas :

— Bolgert (5, 6) qui, le premier en France appliqua le traitement à la pénicilline, emploie des doses massives : 15 millions d'unités, précédées de 3 injections de cyanure de mercure intra-veineuses, à la dose de 0,01 gr., les 3 premiers jours.

— Joulia (18, 22, 23) : Les schémas de traitement de l'Ecole bordelaise (cf. *N.B.*) se sont inspirés de ceux de l'Ecole américaine en utilisant les doses variant de 1.200.000 unités en une injection à 4.250.000 unités.

Quelques traitements furent mis en œuvre à des doses plus fortes afin de servir de comparaison.

La surveillance sérologique se fait à l'aide de tests quantitatifs.

— Jame, Bru et Grenier (15) : injectent des doses de peniquinyl variant de 4.800.000 unités à 6 millions d'unités.

— Verne, Lacapère et Filhol (46) : injectent en tout, 4.800.000 unités de P.A.M.

N.B. — Son but a été la recherche des doses minima de pénicilline à utiliser pour traiter, en toute certitude, la syphilis primo-secondaire.

BASES SÉROLOGIQUES DU TRAITEMENT

A) LES ANTIGÈNES AU CARDIOLIPIDE

Sur 10.000 sérums prélevés au centre de transfusion sanguine, pas une fausse positive ne fut relevée au laboratoire du service de vénéréologie à Bordeaux, depuis 1950.

Sur 70.165 sérums analysés depuis le 1er mars 1950 au même laboratoire, le pourcentage des fausses positives était inférieur à 0,2 ‰.

Enfin 141 syphilitiques tertiaires sur 145 présentent des réactions positives, soit un pourcentage de 97,3 % : les 4 malades négatifs présentaient des manifestations viscérales pour lesquelles, d'ailleurs, la participation d'une syphilis évolutive est discutable (Joulia) (21, 8). Ces quelques statistiques, établies depuis 1950, semblent en contradiction complète avec celles que l'on a l'habitude de voir rapporter :

— 23,7 % à 70 % de réactions positives dans la syphilis tertiaire et un pourcentage de fausses positives de l'ordre de 7 à 10 %.

Pour que les premiers chiffres cités soient exacts, il faut qu'un véritable bouleversement se soit produit dans le domaine de la sérologie, et aucun plaidoyer ne serait aussi éloquent que les statistiques rapportées. La raison de cet accroissement en spécificité (3) et en sensibilité (29) provient de la découverte des antigènes au cardiolipide en 1941 par Mary Pangborn (36) et de leur mise au point par Marguerite Faure (11). La démonstration didactique de leur spécificité et de leur sensibilité

n'est plus à faire, la littérature médicale s'étant enrichie de nombreuses publications à leurs sujets (4, 25, 26 et 37).

Les antigènes aux cardiolipides purifiés sont identiques à eux-mêmes dans les diverses préparations à l'opposé des « antigènes empiriques » qui sont sujets à de nombreuses variations d'un flacon à l'autre.

B) LES ANTICORPS SYPHILITIQUES

1. La Réagine.

Cependant, il est un point sur lequel nous devons nous arrêter : quelle est la substance détectée par les antigènes aux cardiolipides ? Existe-t-elle ? Ou est-elle une vue de l'esprit là où il n'y aurait qu'un simple déséquilibre plasmatique ? Bref, qu'est-ce que la *Réagine* ?

La question a une importance capitale, dans un tel exposé, car la négation de la nature anticorps de la réagine syphilitique entraînerait l'inutilité de la surveillance du traitement des syphilitiques par les méthodes employées à Bordeaux et en Amérique notamment, et détruirait les preuves évidentes fournies par la médecine expérimentale, entreprise sur une grande échelle. A côté de l'argumentation que nous fournissent les auteurs, il faudra avoir constamment présent à l'esprit les courbes d'élimination de la réagine des malades traités qui, pour nous, sont la meilleure preuve de la nature anticorps de cette « réagine ».

Sans plus attendre, donnons une définition et une explication : « La réagine syphilitique est un anticorps élaboré par l'organisme vis-à-vis d'une fraction antigénique du tréponème semblable au cardiolipide ou à l'haptène de Wasserman. »

On ne lui a pas donné le nom mérité d'anticorps syphilitique pour ménager la susceptibilité des auteurs qui ont nié le fondement immunologique de la réaction Wasserman, admettant ainsi un compromis.

Levaditi et ses élèves (28, 27), Landsteiner et ses collaborateurs, dès 1908, ont combattu le fondement immunologique de la réaction de Bordet-Wasserman, étayant leur argumentation sur les faits suivants :

1° Un broyat de foie d'hérédo-syphilitique pouvait être avantageusement remplacé par un extrait de foie ou de cœur non syphilitique. De nombreuses fausses positives et l'existence de réactions croisées avec d'autres agents infectants (virus de la pneumonie atypique, plasmodium, etc.) font douter de la spécificité du B.W. (34).

2° Inexistence d'immunité dans la syphilis.

3° Enfin, Vaisman et Hamelin (44) entreprirent une série d'expériences en 1951-1952 pour infirmer la spécificité du test de Nelson. Ils ultra-centrifugèrent un sérum syphilitique et retrouvèrent dans le culot les réagines, tandis que les immobilisines étaient retrouvées dans le surnageat.

Des ultra-centrifugations parallèles d'immum sérum permettaient de retrouver toujours les anticorps agglutinants dans le culot. Ils en concluaient que les immobilisines n'ayant pas le poids moléculaires requis, ne sont pas des anticorps.

Il est facile, actuellement, de réfuter de tels arguments et de semblables expériences : d'Allesandro et Puccineli (1) ont fractionné un lysat de tréponèmes de culture et ont montré que le lysat contient des fractions protéïques, glucidiques et lipidiques (haptène de Wasserman) correspondant aux antigènes protéiques, glucidiques et lipidiques du tréponème pathogène.

Ainsi, on mélange du sérum syphilitique à l'antigène floculant contenant l'haptène de Wasserman, on centrifuge : l'haptène de Wasserman et la réagine floculent et si, sur ce sérum, on fait une réaction d'hémolyse, par exemple, elle s'avère négative puisque le sérum ne possède plus ses réagines.

De même, ce sérum syphilitique est négatif si on le débarrasse des réagines par la fraction lipidique de tréponèmes.

Donc, on voit qu'une des fractions lipidiques du tréponème est semblable à l'haptène de WASSERMAN.

Quand le tréponème se trouve dans l'organisme, celui-ci élabore des anticorps vis-à-vis de toutes les fractions antigéniques du micro-organisme, mais les anticorps de défense sont ceux qui agissent sur les antigènes les plus périphériques pouvant s'unir directement avec eux, tandis que les autres sont non protecteurs car de situation centrale, et ne vont que témoigner de l'infestation présente ou passée de l'organisme par le tréponème.

La réagine syphilitique est donc un anticorps non protecteur dont la mise en évidence est spécifique. De plus, la suspension antigénique étant de nature lipidique, elle réalise dans le tube à essai une suspension colloïdale en proie à des facteurs physico-chimiques qui peuvent rompre l'équilibre et donner de fausses positives, sans que pour cela la technique ne soit pas rigoureusement spécifique. N'oublions pas que dans la réaction de WEIL FÉLIX, il y a identité antigénique entre le protéus (antigènes périphériques) et les rickettsies (antigènes centraux), ce qui explique l'agglutination du protéus par le sérum du typhique tandis que le sérum anti-protéus n'agglutinera pas les rickettsies.

Dans la nature l'antigène de FORSMAN se retrouve à peu près dans tous les règnes.

Ces nombreux exemples expliquent la spécificité du Kline sans que, pour cela, on ne soit pas certain qu'une fraction antigénique voisine ne se retrouve dans un plasmodium ou le virus de la pneumonie atypique ; cette identité ne serait que voisine puisqu'un des caractères des fausses positives est de fournir des réactions faibles et le plus souvent dissociées. Le péréthynol (45) qui est un antigène empirique extrait du cœur de cheval ne détecte en réalité que la réagine syphilitique et non le produit de sécrétion hypothétique du tréponème : la pallidine ; la méthode quantitative de VERNES mise au point avec cet antigène au péréthynol est critiquable puisqu'il n'y a

pas identité entre deux échantillons d'extraits empiriques de cœur de cheval.

2. Les anticorps protecteurs

Les frères Sergent avaient décrit un état de prémunition dans la syphilis. Dans la prémunition, la résistance de l'organisme disparaît avec la disparition de l'agent pathogène. En fait, le phénomène est identique à celui de l'immunité. Par la suite, on a prouvé qu'il y avait une immunité passagère dans la syphilis même quand l'organisme était débarrassé des tréponèmes. Les expériences de Gastinel, Pulvenis, Collart en 1949 (13), puis celles d'Arnold (30) en 1951-1952 ont bien démontré l'existence d'une immunité dans la syphilis mais peu solide. Ces travaux ont été confirmés par Turner et Mac Hobson, démontrant que la durée d'évolution de la maladie a une influence sur l'immunité qui peut être durant quelques mois partielle, permettant l'installation d'une syphilis asymptomatique dont le seul signe pourra être sérologique, mis en évidence par l'augmentation d'une positivité qui était en voie de négativation.

Turner a montré que dans le sérum syphilitique il existait des anticorps protecteurs, qui détruisent le tréponème : il injecte dans le derme du lapin des tréponèmes et du sérum syphilitique humain ou animal au même endroit et à d'autres animaux des tréponèmes seuls. Un chancre se développe avec des tréponèmes mobiles là où il y a absence de sérum, tandis que dans l'autre groupe l'absence de chancre montre que les anticorps du sérum syphilitique ont détruit le tréponème.

Ainsi, à côté de la réagine syphilitique, existent des anticorps protecteurs, infirmant la notion de la non existence d'anticorps dans le sérum syphilitique.

3. Les immobilisines

Enfin, dernier venu en date, le test de Nelson (35) a été rendu possible par la mise en évidence d'immobilisines dans le sérum syphilitique ; ces immobilisines sont-elles protectrices

ou non ? La question est débattue, car il ne semble pas qu'il y ait de parallélisme entre la teneur en immobilisines et la résistance de l'organisme à la réinfection (Magnusson) (31). Arnold de plus a montré que chez le lapin et la souris on peut faire apparaître des immobilisines en les inoculant avec des tréponèmes tués, or il a été prouvé que l'inoculation de tréponèmes morts n'engendre aucun état de résistance vis-à-vis de tréponèmes vivants (9). On a trouvé, fait important, le même taux d'anticorps immobilisants chez l'animal inoculé par les tréponèmes vivants. Il semble que les immobilisines soient de nature protéiques et ne soient encore que des anticorps témoins.

Nelson a voulu voir dans les immobilisines les anticorps protecteurs qui, dans l'expérience de Turner, détruisaient le tréponème ; mais, comme le fait remarquer Pautrizel, dans le sérum syphilitique il y a à la fois des immobilisines, des anticorps témoins et des anticorps protecteurs ; l'action lysante peut être due aux immobilisines ou aux anticorps protecteurs. Le problème reste donc entier.

Pour répondre aux expériences de Levaditi et Hamelin, rappelons que la digestion ménagée d'anticorps de poids moléculaire de 300.000 a permis d'obtenir des fractions de globuline anticorps de poids moléculaire de 70.000 et que cette réduction n'enlève rien au pouvoir anticorps et que Loiseleur a mis en évidence l'existence d'antigène de petit poids moléculaire. Rien ne s'oppose donc à ce que des anticorps de petits poids moléculaires se trouvent dans le surnageat du sérum ultra-centrifugé.

4. Les anticorps dits « tissulaires »

A côté de ces anticorps circulants (réagines, immobilisines, anticorps protecteurs), il existe des anticorps dits « tissulaires ». L'allergie syphilitique ne se rencontre dans la syphilis ancienne qu'en utilisant comme allergène des extraits de tréponèmes de culture ou des luétines organiques, extraits de tissus syphili-

tiques. Les réponses à une intra-dermo-réaction à la luétines ne se font qu'au bout de 48 heures : ce serait le reflet cutané d'une réaction anaphylactique d'Herxheimer locale (Pautrizel.

5. Preuves cliniques de la nature anticorps de la réagine.

La libération des anticorps dans le sang, et en particulier des réagines est sous la dépendance du système neuro-hormonal, les vaccinations, les injections de rappel, les injections de cortisone, de nombreuses causes encore inconnues, provoquent une libération d'anticorps identifiant ainsi, une fois de plus, la réagine aux anticorps, les deux schémas de libération des réagines et des anticorps circulants étant semblables (expérience de Hagern et Brist) : c'est ce que reflètent, d'ailleurs, toutes nos observations cliniques.

Si une mère syphilitique est traitée par la pénicilline, elle transmet passivement des anticorps à l'enfant mais ceux-ci sont vite éliminés sans traitement ; une telle « syphilotoxémie » du nouveau-né est une nouvelle preuve de la nature anticorps de la réagine syphilitique, car à la naissance il n'existe pas normalement de globulines dans le plasma du fœtus qui n'en élabore pas ; on ne peut admettre qu'il y ait simple déséquilibre plasmatique dans ces conditions et il y a bien transmission de réagines, et la fraction de globulines retrouvée chez le nouveau-né est passée à travers le placenta (cf. courbe VI) (18).

Si la mère syphilitique n'est pas traitée, le taux de réagines que l'on trouve dans le sang prélevé, toujours égal ou inférieur mais jamais supérieur à celui du sang maternel (transmission passive), croît rapidement trois semaines environ après la naissance, lorsque le nouveau-né élabore des globulines et peut fabriquer des anticorps vis-à-vis du tréponème infestant. L'Ecole bordelaise possède de nombreux cas de mères syphilitiques et de leur nouveau-né et il a été possible de mettre en évidence, grâce au dosage systématique des réagines dans le sang, la réalité de cette transmission passive, double preuve de la nature anticorps de la réagine et de l'efficacité du traitement rapide.

Le taux des réagines du liquide céphalo-rachidien dans les syphilis nerveuses est toujours plus bas que dans le sang, vérifiant la loi de sélection de la barrière méningée sur les ancicorps. Si le sang est négatif après avoir montré une courbe décroissante de son taux en réagines, il semble inutile de pratiquer une ponction lombaire qui s'avérera constamment négative (8).

6. Les réactions quantitatives

La nature anticorps de la réagine étant ainsi bien établie, comment la doser ?

La notation en croix classique des réactions est erronée, le rapport :

$$\frac{\text{sérum syphilitique}}{\text{suspension antigénique}}$$

est fixe, donc l'intensité du phénomène observé n'est pas fonction de la teneur en anticorps du sérum. Ce n'est que lorsqu'il y a peu d'antigène qu'il y a proportionnalité. Sans cela pour deux valeurs extrêmes d'anticorps on a la même intensité de réaction. Il y a inhibition de la réaction par excès d'anticorps, c'est ce qui se passe dans les syphilis tertiaires. L'intensité de la réaction dépend le plus souvent, à la fois d'un phénomène de zone ou d'une action anticomplémentaire ou du taux en hémolysines naturelles susceptibles de varier d'un sérum à l'autre (Pautrizel) (37).

De même, il est critiquable de renvoyer du laboratoire les résultats du test de Nelson avec un pourcentage d'immobilisation car elle n'est pas fonction de la teneur en immobilisines (ceci au-dessus de 50 %) ; en effet, avec un sérum ne contenant que peu d'immobilisines, on peut avoir un taux d'immobilisation de 80 %, mais dilué au 1 /2, ce même sérum n'immobilisera aucun tréponème, tandis qu'un sérum très riche en immobisines donnera un taux de 80 % d'immobilisation avec le sérum pur, et ceci jusqu'à dilution au 1 /128 par exemple.

Le laboratoire devrait répondre : réactions positives ou négatives, et seules les réactions quantitatives permettent de suivre la capacité de productivité d'un organisme en anticorps. Mais cette notation nécessite une véritable rééducation du corps médical qui a trop l'habitude de recevoir les résultats du laboratoire émaillés d'un nombre de croix plus ou moins important et qui les réclame si on ne les lui fournit pas.

Pautrizel a parfaitement énoncé la méthode à employer : « Pour effectuer ces recherches quantitatives, un premier type de méthode consiste à diluer le sérum à examiner dans des proportions croissantes du 1 /2, 1 /4, 1 /8, 1 /16, etc. Ces dilutions sont faites à l'eau physiologique tamponnée de préférence. Puis on pratique sur chacune d'elles des tests qualitatifs de fixation du complément ou de floculation pour noter la dilution la plus élevée donnant encore une réaction positive. On peut alors en déduire le titre en réagine du sérum à examiner, l'étendue de la zone de floculation, en effet, est fonction à la fois de la sensibilité de l'antigène utilisé et de la teneur du sérum en réagine. » (37.) On convient de dire, par exemple, lorsque la dernière dilution positive est 1 /8 que le sérum contient 8 réagines (ou mieux réagines 1 /8) au Kline, au V.D.R.L. ou Kolmer selon la technique employée qui doit être toujours la même pour suivre un traitement.

Cette technique est très simple à réaliser en pratique, beaucoup plus simple qu'à expliquer : le matériel nécessaire est réduit et on est sûr d'avoir des résultats sur lesquels on peut s'appuyer sans arrière pensée.

Au service de prophylaxie antivénérienne de Bordeaux, 3 réactions avec antigènes cardiolipidiques sont utilisées : une d'hémolyse : le Kolmer, et deux de floculation : V.D.R.L. et Kline. Le titrage des réagines se fait sur le Kline par la méthode des dilutions (25 et 26).

Pendant plus d'une année, chaque sérum fut l'objet de réactions aux antigènes empiriques et aux antigènes purifiés, mettant en évidence que les premières se négativent beaucoup

plus rapidement que les secondes qui accusent encore 2 à 4 réagines au Kline (cf. *N. B.* 1).

Interprétations des réactions quantitatives.

Pour pouvoir comparer des statistiques en matière de syphiligraphie, il faut, avant tout, avoir une unité de base sérologique. Rechercher la négativation des réactions est une bonne chose à condition d'employer des réactions suffisamment sensibles et c'est pratiquer véritablement un acte antirationnel que d'essayer d'obtenir le même résultat dans un temps record, mais avec des réactions beaucoup moins sensibles.

C'est ainsi, qu'en 1949-1950, quand les réactions à antigènes empiriques furent abandonnées, on eut, à Bordeaux, la surprise de voir se repositiver jusqu'à 1 ou 2 dilutions les sérums de malades négatifs depuis un certain temps et qui étaient l'objet de traitements classiques bismuthiques. Un autre point sur lequel il faut insister, c'est que les tests quantitatifs n'ont de valeur que par les résultats successifs obtenus sur un même malade dans le temps (cf. *N. B.* 2).

Les tests quantitatifs permettent ainsi de suivre la capacité de productivité de l'organisme en anticorps. Si le malade ne subit pas de traitement, la capacité de productivité de l'organisme en anticorps va en croissant et c'est dans la syphilis tertiaire que Joulia et Pautrizel ont trouvé les taux de réagines les plus élevés (jusqu'à 1/1024) (21). Tandis que sous l'effet d'un traitement efficace on voit, généralement un clocher passager d'élévation du taux des réagines signant la lyse des

---

N.B. 1 — Par réactions à antigènes empiriques nous englobons les réactions de protocole type : Debains, Vernes, Kahn, Meinicke, Hecht, etc. Les secondes sont de type Kline, V.D.R.L., Kolmer.

N.B. 2 — Si la spécificité des réactions est sous la dépendance du cardiolipide, la sensibilité dépend en grande partie du protocole de la réaction : c'est ainsi que le Kline, le Kolmer, le V.D.R.L. sont de beaucoup plus grande sensibilité que le Meinicke, Kahn Debains, etc., même réalisés avec des antigènes au cardiolipide (12),

tréponèmes et la libération massive d'anticorps (l'élaboration des anticorps dépendant de la sollicitation antigénique) puis l'allure générale de la courbe va être constamment décroissante (*cf.* courbe I, II, III et VI). Comme le fait remarquer Joulia, « il convient toutefois d'attirer l'attention sur le fait que le diagnostic de récidive sérologique ne doit pas être porté lors de la phase ascendante de chacune des oscillations de la courbe (17).

On observe couramment, en effet, des fluctuations passagères des réactions quantitatives dont l'intensité ne décroît pas d'une façon absolument régulière. Ces oscillations sont d'autant plus marquées que la sensibilité de la technique employée est plus grande.

Pautrizel ajoute (37) : « L'organisme, en effet, conserve longtemps *le souvenir* de l'imprégnation antigénique et continue à élaborer et à libérer la globuline anticorps, mais en quantité de plus en plus faible. Seule l'augmentation progressive et continue de cette capacité de production provoquée par une nouvelle décharge antigénique, reflète la présence de l'infection. Donc, si sous des influences très variables, il se produit une nouvelle multiplication du parasite dans l'organisme (récidive) ou une réinoculation du malade (réinfection), la courbe s'élève très rapidement (rappel des immunologistes) et, en général, de façon plus brutale et plus importante dans les cas de réinfection que dans ceux de récidives » (*cf.* courbe IV et V).

Joulia nous donne en règle que (17) : « Le diagnostic de récidive sérologique entraînant la reprise du traitement, ne doit être porté que si la tendance ascensionnelle persiste pendant plusieurs semaines, ou si le taux de la réagine sérique se maintient, pendant deux ou trois mois, à un niveau nettement plus élevé qu'il ne devrait l'être d'après l'allure générale de la courbe avant la récidive » (*cf.* courbe V).

Dans les oscillations qui président à l'élimination des réagines, on peut « voir dans ces faits une nouvelle analogie

avec les phénomènes immunologiques observés dans l'expérimentation : des fluctuations de la teneur du sérum en anticorps sont courantes et leurs causes habituellement inconnues » (17).

Joulia et Laporte (17) recommandent « qu'à la conception de symptômes sérologiques prouvant l'infection persistante, se substitue celle d'une réaction d'ordre immunologique provoquée par la syphilis et dont seule l'étude quantitative dans le temps peut permettre de tirer des conclusions sur l'existence et la marche d'une infection active ».

Il ne viendrait jamais à l'esprit d'un médecin de refaire un traitement à un malade guéri d'une typhoïde, sous prétexte que son séro-diagnostic de Widal resterait positif quelques mois après son affection traitée ; cet exemple nous semble illustrer le réflexe que devra avoir le praticien lorsque les réactions quantitatives seront généralisées au même titre que le traitement rapide par la pénicilline.

« La réagine n'est pas plus le témoin de la présence actuelle du tréponème dans l'organisme qu'une intra-dermo-réaction positive ne prouve l'existence, chez le sujet, de bacilles tuberculeux vivants et se développant au moment où l'on observe cette réaction positive. Les observations américaines et bordelaises démontrent que la réagine reste souvent présente dans le sang plusieurs mois après le traitement pénicillinique suffisant pour juguler l'infection. Fait capital, la durée de cette période de retour au calme semble dépendre avant tout de dispositions individuelles plutôt que d'une gravité plus ou moins grande de la maladie » (Joulia et Laporte) (17) (*cf.* courbe III et VI).

Il semble exister une relation très nette entre la durée d'élimination des réagines et le temps que le tréponème a passé dans l'organisme, provoquant une élaboration plus ou moins grande d'anticorps. C'est ainsi que dans une syphilis primaire, le tréponème n'ayant provoqué la fabrication que d'une quantité restreinte de réagines, la négativation sera, en général, obtenue en moins de 90 jours (antigènes au cardiolipide). La période secondaire de la syphilis est très large et s'étend

du chancre aux accidents tertiaires, l'imprégnation de l'organisme par les anticorps sera donc variable, importante, et leur élimination pourra s'étendre de 90 jours à 600 et 1.000 jours ou plus, les derniers prélèvements étant douteux, à type oscillant (*cf.* courbe II, III et VI).

Tous ces faits sont facilement compréhensibles, grâce aux données modernes exposées précédemment. Au stade ultime, la réaction peut devenir une « cicatrice sérologique » sans rapport avec la présence du tréponème dans l'organisme (Joulia et Laporte - 17). Nous nous retrouvons, pour les sujets qui ont été imprégnés longtemps par le tréponème avant d'être traités, dans le cas du typhique guéri possédant une signature dans le sang laissée par l'infection, mais n'ayant aucune répercussion sur l'organisme, simple témoin du passage de l'agent infectant détruit : les réactions quantitatives se stabilisent alors à une ou deux dilutions et seraient négatives avec les antigènes empiriques ou avec des réactions moins sensibles (type Kahn, Vernes, Debains, etc...).

Les prélèvements de sang pour la surveillance du traitement sont renouvelés toutes les semaines jusqu'à la fin du sixième mois. Par la suite, tous les mois jusqu'à la fin de la première année, puis tous les trois mois au cours de la deuxième année, tous les six mois pendant la troisième année, enfin une fois par an. Mais lorsque la négativation est intervenue assez rapidement, un test de Nelson pratiqué dans les douze mois suivants sera alors, par sa négativité, considéré comme un test de guérison et la surveillance sérologique pourra être abandonnée ou n'aura plus qu'un intérêt propre, à chaque fois, à satisfaire l'amour-propre du médecin traitant, qui sera heureux de revoir le malade qu'il a guéri d'une syphilis, « ce fléau », en une ou trois injections.

Une dernière fois, insistons sur le fait que la surveillance sérologique est capitale dans les premiers mois après le traitement, car elle permettra d'éviter une rechute clinique, la « récidive » sérologique précédant celle clinique : ce fut le cas pour notre observation n° 58 (*cf.* courbe V).

Si nous perdons la surveillance sérologique d'un malade après quelques mois et que sa courbe se soit montrée constamment décroissante, on pourra le considérer comme guéri. C'est l'attitude qui fut adoptée, et lors d'un de ses passages au service, un ou deux ans plus tard, on constate que le malade présente des réactions négatives ; ce qui fut le cas pour plusieurs de nos malades dont la profession nécessitait de longues absences ou dont la négligence à se faire suivre n'avait pu être mise en échec que par le dévouement inlassable de nos assistantes sociales. L'organisation poussée, et l'existence d'un service social dévoué, est un atout maître dans la surveillance sérologique des malades ; un fichier réunira les fiches des malades où les divers prélèvements seront mentionnés, permettant de suivre l'évolution décroissante du taux des réagines.

Nous tenons à rendre hommage, ici, au Service Social de Prophylaxie Antivénérienne de Bordeaux qui, par son activité bien comprise, est à la base du succès de notre entreprise.

OBSERVATIONS

A. — 10 SYPHILIS PRIMAIRES PRÉSÉROLOGIQUES

a) *Injection unique de 1.200.000 unités de pénicilline procaïne alumine monostéréatée à 2 %, type flocilline.*

Observation 1. — Bla...

Chancre avec présence de tréponèmes à l'ultra. Injection le 5 mars 1952. Réactions constamment négatives.

Observation 2. — Duc...

3 chancres érosifs du prépuce. Adénopathie de type spécifique, bilatérale. Présence de tréponèmes à l'ultra. Injection le 24 mars 1951. Réactions constamment négatives. Perdu de vue au 11e jour.

Observation 3. — Gen...

Chancre remontant à 10 jours, survenu 20 jours après un rapport. Tréponèmes à l'ultra. Injection le 19 août 1952. Réactions constamment négatives. Perdue de vue au 18e jour.

Observation 4. — Lom...

Chancre herpétiforme du prépuce. Tréponèmes à l'ultra. Injection le 10 août 1951. Réactions constamment négatives (dernier contrôle au 610e jour). *Test de Nelson le 10 avril 1953 = Négatif.*

Observation 5. — Not...

Chancre du reflet du prépuce. Tréponèmes à l'ultra. Injection le 7 avril 1951. Au 14e jour, Kl. quant. 1, autres réactions négatives.

N.B. — Kl. quant. = Kline quantitatif. Autres réactions utilisées : V.D.R.L. et Kolmer.

Depuis le 21e jour les réactions sont négatives (dernier contrôle au 690e jour).

Observation 6. — Pin...

2 chancres de part et d'autre du frein. Présence de tréponèmes. Ducrey négatif. Injection le 13 mars 1951. Au 13e et 20e jours, Kline et V.D.R.L. douteux. Réactions constamment négatives depuis le 20e jour.

b) 3 *injections de* 600.000 *unités de flocilline à* 24 *heures d'intervalle* (2 *observations*).

Observation 7. — Fag...

Chancres érosifs du prépuce groupés dans la région du frein. Adénopathie satellite. Ultra positif. Traitement du 2 au 4 août 1950. Réactions constamment négatives jusqu'au 205e jour (malade parti sans laisser d'adresse).

Observation 8. — Roy...

Erosion lenticulaire paraméatique, même lésion ovalaire du prépuce. Ultra positif. Traitement du 9 au 11 juin 1950. Réactions constamment négatives (dernier contrôle au 245e jour, surveillance abandonnée).

c) 4.250.000 *unités de pénicilline G. aqueuse*, 50.000 *unités, toutes les* 2 *heures* (2 *observations*).

Observation 9. — Lef...

Chancre du sillon balano-préputial. Présence de tréponèmes à l'ultra. Traitement du 22 au 29 mai 1950. Réactions sérologiques constamment négatives. Contrôle au 792e jour pour examen prénuptial. *Test de Nelson* : *négatif* au 1.092e jour.

Observation 10. — Sar...

Contamination par Mlle R..., chancre de la verge datant de 15 jours. Ultra positif. Traitement du 25 janvier au 1er février 1950. Au 9e jour : Kl. quant. = 1/2 ; au 17e jour : Kl. quant. = 1/2. Réactions constamment négatives depuis le 24e jour (dernier contrôle au 449e jour).

B. — 26 SYPHILIS PRIMAIRES SÉROLOGIQUES

a) *Injection unique de* 1.200.000 *unités de flocilline* (7 *observations*).

Observation 11. — Boi...

Chancre de la lèvre inférieure. Adénopathie sous-mentale et sous-angulo-maxillaire. Début datant de 3 semaines. Injection le 15 septembre 1950. Réactions sérologiques : 1er jour : Kolmer, V.D.R.L., Kline : positifs, Kl. quant. = 1/16 ; 10e jour : Kl. quant. = 1/32 ; 31e jour : Kl. quant. = 1/2 ; 66e jour : Kl. douteux, V.D.R.L. et Kolmer : négatifs. Réactions négatives depuis le 80e j. (909e jour : dernier examen).

Observation 12. — Bon...

Chancre de la verge, œdématiée avec phimosis. Adénopathie inguinale. Ultra positif. Injection le 8 janvier 1951. 1er jour : V.D.R.L., Kolmer, Kline, fortement positifs. Kl. quant. = 1/4. 5e jour : Kl. quant. = 1/16. 34e jour : Kl. quant. = 1/2. Réactions négatives au 44e jour jusqu'au 792e jour (dernier examen). *Test de Nelson* au 792e jour : faiblement positif. Au 875e jour : *Test de Nelson* : *négatif.*

Observation 13. — Jol...

Réinfection : chancre du vagin et de la pointe de la langue. Ultra positif sur les 2 chancres. Injection le 23 janvier 1951. 1er jour : V.D.R.L., Kline, Kolmer : positifs ; Kl. quant. = 1 ; 11e jour : Kl. quant. = 1/64 ; 53e jour : Kl. quant. = 1/8 ; 123e jour : Kl. quant. = 1/2 ; 185e jour : Kl. quant. : 1 (V.D.R.L. douteux) ; 287e jour : Kl. quant. inférieur à 1 ; réactions négatives depuis le 298e jour. Dernier examen le 510e jour (suivie depuis lors à Marseille).

Observation 14 (*cf.* courbe I). — Lam...

Chancres herpétiformes. Adénopathie inguinale. Lésions remontant à 15 jours. Injections le 20 décembre 1950. 1er jour : V.D.R.L., Kolmer, Kline, Debains : positifs ; Kl. quant. = 1/16 ; 8e jour : Kl. quant. = 1/64 ; 45e jour : Kl. quant. = 1/4 (Debains négatif) ; V.D.R.L., Kolmer, Kline : négatifs depuis le 79e jour. Dernier examen au 876e jour. *Test de Nelson* : *négatif.*

Observation 15. — Non...

Petites érosions minimes du gland. Adénopathie inguinale. Injection le 27 mars 1952. 1er jour : V.D.R.L., Kolmer, Kline : positifs, Kl. quant. = 1/16 ; 21e jour : Kl. quant. = 1/2 ; 33e jour : Kl. quant. = inférieur à 1. Réactions constamment négatives du 48e au 333e jour où le *Test de Nelson est lui-même négatif.*

Observation 16. — Tav...

Chancre du vagin. Ultra positif. Injection le 16 février 1951. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs ; Kl. quant. = 1 ; 25e jour : Kl. quant. = 1 (V.D.R.L., Kolmer : négatifs). Réactions négatives du 32e jour au 815e jour (examen prénuptial au 663e jour).

Observation 17. — War...

Chancre du gland. Micropolyadénopathie avec « préfet de l'aine ». Blennorragie. Injection le 23 janvier 1952. Kl. quant. = 1/8 au 7e jour ; inférieur à 1 au 29e jour. Négatives depuis lors (282e jour, dernier examen).

b) 3 *injections de* 600.000 *unités de flocilline à* 24 *heures d'intervalle* (11 *observations*).

Observation 18. — Am... (24).

Chancre du prépuce. Contamination extra-conjugale. Tréponèmes à l'ultra. Réinfection conjugale, 3 mois après. Nouveaux chancres, tréponèmes à l'ultra.

1er traitement du 17 au 19 avril 1950 : 1.800.000 unités. 2e traitement du 3 au 5 juillet : 1.800.000 unités. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs ; Kl. quant. = 1128 ; 29e jour : Kl. quant. = 1/64 ; 58e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 79e jour : Kl. quant. = 1/64. (2e traitement) 117e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 212e jour : Kl. quant. = 1 ; 295e jour : Kline douteux ; V.D.R.L., Kolmer : négatifs au 469e jour, Kline oscillant. Réactions constamment négatives depuis le 513e jour (dernier contrôle au 952e jour).

Observation 19. — Bia...

Chancre ulcéreux du prépuce. Ultra positif. Adénopathie satellite. Traitement du 28 février au 2 mars 1951. Au 9e jour : Kline, V.D.

R.L., Kolmer positifs, Kl. quant. = 1/64. Réactions négatives au 30e jour. 37e jour : Kl. quant. inférieur à 1. Réactions constamment négatives depuis le 44e jour au 162e jour.

Observation 20. — Bon...

Chancres mixtes avec présence de tréponèmes et de Ducrey, adénopathie satellite, traitement du 28 février au 1er mars 1952.

1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer positifs, Kl. quant. = 1/8 ; 23e jour : Kl. quant. inférieur à 1, V.D.R.L., Kolmer négatifs ; Kline oscillant jusqu'au 72e jour. Réactions constamment négatives par la suite (dernier examen 461e jour). Au 461e jour : *test de Nelson* : *négatif*.

Observation 21. — Cam... P.:.

Chancre du prépuce. Ultra positif, adénopathie. Traitement du 7 au 9 juillet 1950. 1er jour : Kolmer, V.D.R.L., Kline : positifs, Kl. quant. = 1/4 ; 24e jour : Kl. quant. = 1 ; réactions constamment négatives depuis le 31e jour.

Observation 22. — Cam... Y...

Chancre de la grande lèvre droite. Ultra positif. Contamination conjugale, traitement du 31 juillet au 2 août 1950. 1er jour : Kolmer, V.D.R.L., Kline : positifs, Debains : négatif ; Kl. quant. : inférieur à 1. Réactions constamment négatives depuis le 23e jour.

Observation 23. — Cha...

Chancre du prépuce remontant à 2 mois, en voie de guérison. Adénopathie satellite. Traitement du 17 au 19 avril 1950. 1er jour : Kolmer, V.D.R.L., Kline, Debains : positifs ; 48e jour : Kl. quant. = 1/8 ; 90e jour : Kl. quant. = 1/4 ; Debains négatif depuis ce jour. 242e jour : Kline douteux (V.D.R.L., Kolmer : négatifs). Kline oscillant jusqu'au 408e jour, où toutes les réactions sont négatives jusqu'au dernier examen. 1.105e jour : *test de Nelson*, *négatif*.

Observation 24. — Dub...

Chancre de la lèvre. Ultra positif. Adénopathie satellite. Traitement du 7 au 9 août 1951. 1er jour : Kolmer, V.D.R.L., Kline : positifs, Kl. quant. = 1/64 ; 36e jour : Kl. quant. = 1/8 ; 73e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 108e jour : Kl. quant. = 1 ; 181e jour : Kline,

douteux. Réactions négatives depuis le 214e jour. Dernier examen le 468e jour, toujours négatif.

Observation 25. — Lie...

Chancre du sillon balano-préputial. Tréponèmes à l'ultra. Traitement du 14 au 16 juin 1950. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs, Kl. quant. = 1/8 ; 6e jour : Kl. quant. = 1/32 ; 27e jour : Kl. quant. = 1/4. Réactions constamment négatives depuis le 55e jour. Dernier examen au 511e jour.

Observation 26. — Lop...

Chancres multiples du gland. Ultra positif. Adénopathie. Péniquinyl du 27 au 29 novembre 1951. 1er jour : Kolmer, V.D.R.L., Kline : positifs, Kl. quant. = 1/8 ; 20e jour : Kl. quant. = 1/4. Depuis le 97e jour Kolmer : négatif, Kline et V.D.R.L. : douteux et oscillant entre 1 et 0. Réactions négatives depuis le 217e jour. Dernier examen au 550e jour : toujours négatif.

Observation 27. — Man...

Chancre de la lèvre inférieure. Ultra positif. Adénopathie. Traitement du 14 au 16 septembre 1951. Au 4e jour : Kolmer, V.D.R.L., Kline : positifs, Kl. quant. = 1/16 ; 18e jour : Kl. quant. = 1/4. Depuis le 60e jour où le Kline est douteux, V.D.R.L., Kolmer : négatifs. Kline oscillant jusqu'au 123e jour. Depuis ce jour, réactions négatives. Examen au 572e jour : toujours négatif.

Observation 28. — San...

Chancre du prépuce. Polyadénopathie. Traitement du 14 au 16 juin 1950. 6e jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer, Debains : positifs, Kl. quant. = 1/64 ; 19e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 40e jour : Kl. quant. = 1/8 (Debains, négatif depuis lors). Réactions constamment négatives depuis le 75e jour, dernier examen au 461e jour.

c) 2.700.000 *unités de scurocilline* (1 *observation*).

Observation 29. — Mar...

Chancre du fourreau. Grosse adénopathie. Ultra positif. Traitement 2.700.000 de scurocilline (300.000 unités par jour), du 13 au 21 novembre 1950. 17e jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer, Debains :

positifs, Kl. quant. = 1 /8 ; 44e jour : Kl. quant. = 1 /4 (Debains : négatif), Kline oscillant de 0 à 1, du 53e au 74e jour. Réactions constamment négatives du 74e au 332e jour. (Dernier examen. Malade parti à Paris).

d) 4.250.000 *unités de spécilline G*, 50.000 *unités toutes les* 2 *heures* (4 *observations*).

Observation 30. — Lac...

Chancre diagnostiqué, fin juin. Traitement du 27 juillet au 1er août 1950. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs, Kl. quant. = 1 /64 ; 6e jour : Kl. quant. = 1 /16. Malade parti après cet examen en A.O.F. Nous le revoyons au 512e jour, pas de nouveau traitement. Réactions négatives. Au 585e jour, réactions et *test de Nelson* : *négatifs*.

Observation 31. — Mat...

Chancre du sillon balano-préputial, datant de 1 mois. Traitement du 10 au 16 juillet 1950. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer, Debains: positifs, Kl. quant. = 1 /32 ; 30e jour : Kl. quant. = 1 /4 (Debains négatif). Réactions constamment négatives du 127e au 967e jour (dernier examen).

Observation 32. — Mar...

Contamination vers la fin novembre. Chancre de la langue. Adénopathie sous-maxillaire. Traitement du 19 au 27 janvier 1950.

1er jour : Kline, Kolmer, Debains, Meinicke : positifs, Kl. quant. = 1 /16 ; 38e jour : Meinicke, négatif à partir de ce jour, Kl. quant. = 1 /8 ; 48e jour : Debains, négatif à partir de ce jour, Kl. quant. = 1 /8 ; 120e jour : réactions constamment négatives ; dernier examen au 281e jour.

Observation 33. — Mor...

Chancre mixte du frein. Traitement du 11 au 18 mars 1950. 13e jour : réactions positives, Kl. quant. = 1 /16 ; 69e jour : Kl. quant. = 1 /2 et Debains négatif ; Kl. quant. = de 0 à 1. Réactions constamment négatives depuis le 138e jour (dernier examen le 963e jour).

c) 6.000.000 *d'unités de pénicilline G.*, 50.000 *unités toutes les 2 heures* (1 *observation*).

Observation 34. — Rav...

Chancre de la lèvre. Adénopathie sous-angulo-maxillaire, début fin janvier. Ultra positif. Traitement commencé le 12 février 1950. 12e jour : Kl. quant. = 1 /2. Depuis le 19e jour, réactions constamment négatives (dernier examen le 215e jour).

d) 6.000.000 *d'unités de peniquinyl.* 600.000 *unités par jour* (2 *observations*).

Observation 35. — Bro...

Ulcération du frein. Absence de Ducrey. Traitement : 6.000.000 u. de péniquinyl du 27 décembre 1951 au 5 janvier 1952. 1er jour : réactions positives, Kl. quant. = 1 ; 353e jour : V.D.R.L. : négatif, Kolmer : positif, Kline : douteux.

Observation 36. — Beu...

Réinfection. Le 17 octobre 1952, chancre induré de la fourchette. Chancre mixte avec présence de Ducrey. Traitement : 6.000.000 de péniquinyl (10 jours à 600.000 unités par jour), du 27 octobre au 5 novembre 1952. 1er jour : Kolmer, Kline : positifs, V.D.R.L. : négatif, Kl. quant. = 1 ; 16e jour : Kl. quant. = 1 /128 ; 73e jour : Kl. quant. = 1 /16 ; 170e jour : 1 /4 ; 234e jour : 1 /2.

C. — 53 SYPHILIS SECONDAIRES

a) 3 *injections de* 300.000 *unités de P.A.M.* (2 *observations*).

Observation 37. — Riv... M..., 3 ans.

Contamination familiale. Traitement 900.000 unités de P.A.M. en 3 injections de 300.000 unités par jour (1 /2 dose de l'adulte) du 3 au 5 mars 1951. 1er jour : Kline légèrement positif, V.D.R.L. négatif, Kolmer positif, Kl. quant. = 1 /1024 (phénomène de zone) ; 16e jour : Kl. quant. = inférieur à 1, V.D.R.L., Kolmer : négatifs. Réactions constamment négatives du 30e au 720e jour. Le 25 février 1953 (720e jour) : *test de Nelson négatif.*

Observation 38. — Riv... G..., 18 mois.

Plaques muqueuses (contamination familiale). Traitement : 3 injections de 300.000 unités du 7 au 9 mars 1951. 1er jour : Kl. quant. = 1/32 (réactions positives) ; 47e jour : Debains négatif Kl. quant. = 1/2 ; 201e jour : Kolmer négatif, Kl. quant. = 1 ; 254e jour : toutes les réactions sont négatives jusqu'au 720e jour, où le *test de Nelson est douteux.*

b) *Injection unique de* 1.200.000 *unités de pénicilline procaïne alumine monostéréatée à* 2 % (8 *observations*).

Observation 39. — Gau...

Contamination 4 mois auparavant. Syphilides du tronc et des membres. Injection le 24 octobre 1950. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer, Debains : positifs, Kl. quant. = 1/64 ; 29e jour: Kl. quant. = 1/16 ; 85e jour : Debains : négatif, Kline : positif, Kl. quant. = 1 ; du 141e au 196 jour : Kline oscillant entre 0 et 1. Réactions constamment négatives du 244e au 722e jour (dernier examen).

Observation 40. — Fun...

Roséole. Contaminée par N... Injection le 12 mars 1950. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs, Kl. quant. = 1/32 ; 92e jour : Kl. quant. inférieur à 1 ; 198e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 226e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 238e jour : Kl. quant. = 1/16. — *Nouveau traitement* : 3 injections de 600.000 unités de flocilline du 238e au 240e jour ; 267e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 352e jour : Kl. quant. = 1. Malade partie dans la Marne.

Observation 41. — Can...

Contamination conjugale. Syphilides érosives de la vulve. Injection le 30 octobre 1950. 12e jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs ; Debains toujours négatif sauf du 45e au 60e jour, Kl. quant. = 1/16 ; 45e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 81e jour : Kl. quant inférieur à 1. Réactions constamment négatives du 95e au 377e jour (dernier examen).

Observation 42. — Lau...

Plainte en contamination. Roséole profuse. Traitement 1 million 200.000 unités de flocilline le 7 mars 1952. 1er jour : réactions positives, Kl. quant. = 1/16 ; 12e jour : Kl. quant. = 1/64 ; 49e jour : Kl. quant. = 1/8 ; 138e jour : Kl. quant. = 1/64. Nouvelle roséole, hospitalisation : 1.800.000 unités du 5 au 7 août 1952. 175e jour : Kl. quant. = 1/8 ; 215e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 236e j. : Kl. quant. = 1/2 ; 376e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 413e jour : Kl. quant. = 1/32.

Observation 43. — Nau...

Roséole, céphalées vespérales, injection le 8 novembre 1950. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer, Kl. quant. = 1/16 ; 13e jour : Kl. quant. = 1/64 ; 29e jour : Kl. quant. 1/16 ; 57e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 98e jour : Kl. quant. = 1/2 ; Kline oscillant de 0 à 1, du 131e au 180e jour ; réactions constamment négatives du 236e au 754e jour (examen prénuptial).

Observation 44. — Rig...

Chancre en novembre 1951. Adénopathie persistante. Injection le 16 janvier 1952. *Dès la* 6e *heure, pénicillinémie insuffisante.* 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs, Kl. quant. = 1/32 ; 43e jour : Kl. quant. = 1/8 ; 80e jour : Kl. quant. = 1 ; 204e jour : Kl. quant. = 1/8 ; 274e jour, 281e jour, 302e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 600.000 u. de P.A.M. par jour du 281e au 283e jour. 331e j. : Kl. quant. = 1/4 ; 442e jour : réactions dissociées, Kl. quant. = 1 (toujours en surveillance).

Observation 45. — Toy...

Chancre en voie de cicatrisation. Syphilides généralisées. Injection de Péniquinyl le 4 février 1952. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer, Kl. quant. = 1/64 ; 29e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 33e jour : Kl. quant. = 1/4. Perdu de vue.

Observation 46. — Via...

Syphilides papulo-érosives de la vulve. Injection le 24 mars 1952. 8e jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer, Kl. quant. = 1/32 ; 29e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 80e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 192e jour : Kl.

quant. = 1/2 ; 227e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 329e jour : Kl. quant. = 1/4. *Toujours en surveillance.*

c) *3 injections de 600 000 unités de floxilline à 24 heures d'intervalle (31 observations).*

Observation 47. — Ame...

Syphilides papulo-érosives. Traitement du 3 au 5 juillet 1950. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer. Kl. quant. = 1/32 ; 80e jour : Kl. quant. intérieur à 1/100e jour ; réactions négatives jusqu'au 757e jour (*dernier examen*).

Observation 48. — Avo...

Roséole syphilide palmo-plantaire. Traitement du 21 au 23 janvier 1950. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer. Kl. quant. = 1/128 ; 42e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 64e jour : Kl. quant. = 1/2. Perdu de vue.

Observation 49. — Bad... (*cf. courbe II*).

Plaques muqueuses, syphilides palmo-plantaires. Traitement du 30 août au 1er septembre 1950.

1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs. Kl. quant. = 1/32 ; 27e jour : Kl. quant. = 1/64 ; 55e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 83e j. : Kl. quant. = 1/8 ; 113e jour : Kl. quant. = 1/2. Réactions constamment négatives du 181e au 989e jour (dernier examen). *Test de Nelson : négatif.*

Observation 50. — Baz...

Syphilides papulo-hypertrophiques de la marge de l'anus. Notion de contamination. Traitement du 24 au 26 septembre 1951. Pénicilline. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs. Kl. quant. = 1/64 ; 51e jour : Kl. quant. = 1/32 ; 100e jour : Kl. quant. = 1/8 ; 266e jour : Kl. quant. = 1/8.

Observation 51. — Bia... (militaire).

Syphilis secondaire florride. Traitement du 15 au 17 février 1951. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs. Kl. quant. = 1/64 ; 29e jour : Kl. quant. = 1/16. Parti à Versailles, revu au 582e jour.

réactions négatives ; de même au 596e jour ; n'a subi aucun autre traitement.

Observation 52. — Bou...

Syphilis secondaire floride, traitement du 3 au 5 juillet 1950. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs, Kl. quant. = 1/64 ; 37e jour : Kl. quant. = 1/8 ; du 133e au 406e jour : réactions dissociées, Kl. quant. oscillant de 0 à 1 ; réactions constamment négatives depuis le 428e jour (477e jour, dernier examen).

Observation 53. — Bro...

Contamination reconnue, syphilides papulo-érosives génitales. Traitement du 8 au 10 juillet 1951. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs, Kl. quant. = 1/32 ; 75e jour : Kl. quant. = 1/2. Réactions constamment négatives depuis le 182e jour. (Dernier examen au 518e jour.)

Observation 54. — Cab...

Syphilis secondaire, floride. Test de Nelson positif. Traitement du 19 au 21 décembre 1952. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs, Kl. quant. = 1/32 ; 29e jour : Kl. quant. 1/16 ; 78e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 99e jour : Kl. quant. = 1/2. Toujours en surveillance.

Observation 55. — Cap... (*cf.* courbe III).

Roséole profuse. Rapport contaminateur fin novembre 1950. Traitement du 27 au 1er mars 1951. 1er jour : Kolmer, V.D.R.L., Kline : positifs, Kl. quant. = 1/64 ; 30e jour : Kl. quant. = 1/32 ; 58e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 100e jour : Kl. quant. = 1/8 ; 114e j. : Kl. quant. = 1/2 172e jour : Kl. quant. = 1 ; 191e jour : réactions négatives ; Kline oscillant de 0 à 1 entre le 205e et 254e jour. Depuis le 268e jour, réactions constamment négatives ; 737e jour, dernier examen toujours négatif. *Test de Nelson : négatif.*

Observation 56. — Car...

Syphilis secondaire évoluant depuis 5 mois avec polyadénopathie, gorge rouge. Traitement du 5 au 7 mai 1951. 3e jour : Kl. quant. = 1/64 ; 65e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 171e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 318e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 472e jour : Kl. quant. 1/2 ; 754e jour : Kl. quant. 1/2.

Observation 57. — Caz...

2 plaintes en contamination, syphilis secondaire chez une syphilitique congénitale (dent d'Hutchinson). Traitement du 17 au 19 novembre 1950. 1er jour : réactions positives, Kl. quant. = 1/64 ; 19e jour : Kl. quant. = 1/32 ; 47e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 82e j. : Kl. quant. = 1/8. A quitté Bordeaux, perdue de vue.

Observation 58. — Col... (*cf.* courbe V).

Syphilides profuses papulo-croûteuses. Traitement du 12 au 14 février 1951. 1er jour : réactions positives, Kl. quant. = 1/128 ; 58e jour : Kl. quant. = 1/2 ; 86e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 105e j. : Kl. quant. = 1/32 ; 133e jour : Kl. quant. = 1/64. Se plaint de céphalées, nouvelle éruption de syphilides de la région génitale et du cuir chevelu, gorge rouge, tréponèmes à l'ultra, rapports suspects en avril. Nouveau traitement du 19 au 23 juin 1951 : 3.000.000 de flocilline, 600.000 unités par jour. 168e jour : Kl. quant. = 1/8 ; 182e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 224e jour : Kl. quant. = 1/2 ; 350e j. : Kl. quant. inférieur à 1 (réactions dissociées). Kline douteux, V.D.R.L., Kolmer : négatifs. Réactions constamment négatives depuis le 591e jour ; au 756e jour : *test de Nelson négatif* ; 811e jour : dernier examen.

Observation 59. — D... V...

Roséole, syphilides palmaires. Accident primitif, passé inaperçu. Traitement du 20 au 22 juin 1952. 1er jour : réactions positives, Kl. quant. = 1/32 ; 8e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 28e jour : Kl. quant. = 1/8 ; 84e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 94e jour : Kl. quant. = 1/2 ; 120e jour : Kl. quant. = 1. Parti en Afrique, perdu de vue.

Observation 60. — Gil...

Syphilis découverte à l'occasion d'un chancre de la lèvre de son mari. Pas de signe clinique. Traitement du 3 au 5 janvier 1951. 1er jour : réactions positives, Kl. quant. = 1/8 ; 29e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 200e jour : Kl. quant. = 1/2 (Kolmer négatif) ; 401e jour : réactions dissociées, Kl. quant. inférieur à 1 ; 722e jour : V.D.R.L., Kolmer : toujours négatifs, Kl. quant. = inférieur à 1 ; 817e jour : Kline, toujours douteux.

Observation 61. — Gra...

Chancre en voie de cicatrisation. Syphilides en voie de cicatrisation. Traitement du 15 au 17 février 1951. 1er jour : réactions positives, Kl. quant. = 1 /64 ; 25e jour : Kl. quant. = 1 /32 ; 145e j. : V.D.R.L., Kolmer : négatifs, Kline : douteux, Kl. quant. = inférieur à 1. Réactions constamment négatives du 172e au 543e jour (examen prénuptial).

Observation 62. — Isi...

Syphilis profuse. Rapports suspects en août 1951. Traitement du 8 au 10 juin 1952. 1er jour : réactions positives, Kl. quant. = 1 /64 ; 32e jour : Kl. quant. = 1 /32 ; 123e jour : Kl. quant. = 1 /2 ; du 221e au 333e jour : réactions dissociées, Kl. quant. = oscillant entre 1 et inférieur à 1.

Observation 63. — Kre...

Syphilides palmaires. Asthénie. Traitement du 5 au 7 juin 1951. 1er jour : réactions positives, Kl. quant. = 1 /32 ; 7e jour : Kl. quant. = 1 /64 ; 64e jour : Kl. quant. = 1 /8 ; 99e jour : Kl. quant. = 1 /4 ; 260e jour : V.D.R.L. : négatif, Kl. quant. = 1 ; du 316e au 372e jour : réactions douteuses, Kl. quant. = inférieur à 1 ; au 372e jour et 522e jour : réactions négatives ; douteuses au 635e jour et définitivement négatives depuis le 666e jour ; 694e jour : dernier examen. Au 260e jour elle avait reçu 7.500.000 unités de pénicilline pour annexite ; aucune influence sur l'élimination des réagines.

Observation 64. — Lar..., femme de Bro...

Syphilides papulo-érosives du périnée. Traitement du 2 au 4 juin 1951. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs ; Kl. quant. = 1 /64 ; 44e jour : Kl. quant. = 1 /8 ; 137e jour : V.D.R.L. : négatif, *test de Nelson* : *positif*, enceinte de 5 mois ; 284e jour : Kl. quant. = 1. Réactions toujours dissociées. Enfant né à terme, le 324e jour de la surveillance maternelle, réactions de l'enfant constamment négatives sans aucun traitement. Au 459e jour : réactions maternelles avec Kl. quant. = inférieur à 1.

Observation 65. — Lav...

Ulcération de la fourchette. Lésions érythémato-papuleuses du périnée. Traitement du 28 février au 2 mars 1951. 1er jour : réactions

positives, Kl. quant. = 1/32 ; 29e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 51e jour : Kl. quant. = 1/2 ; réactions constamment négatives du 242e au 673e jour (dernier examen).

Observation 66. — Mat...

Chancre de l'anus. Ulcérations anales. Traitement du 18 au 20 mai 1951. 1er jour : Kline, V.D.R.L., Kolmer : positifs, Kl. quant. = 1/32 ; 19e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 55e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 80e jour : Kl. quant. = 1/2 ; du 109e au 130e jour : réactions dissociées, Kl. quant. = oscillant de 0 à 1. Réactions constamment négatives du 158e au 676e jour. *Test de Nelson* : *négatif*.

Observation 67. — Pet...

Eléments impétigineux et papuleux de la houppe du menton. Chute de cheveux. Céphalées. Traitement du 27 au 29 juillet 1951. 1er jour : réactions positives, Kl. quant. = 1/64 ; 42e jour : Kl. quant. = 1/32 ; 84e jour : Kl. quant. = 1/8 ; 119e jour : Kl. quant. = 1/2 ; 161e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 168e jour : Kl. quant. = 1/8 ; 175e jour, 182e et 203e jours : Kl. quant. = 1/16 ; 224e jour : Kl. quant. = 1/8.

Pas de signe clinique. Nouveau traitement de 3.000.000 d'unités de P.A.M. en 5 injections au 228e jour (test des éosinophiles : négatif, pas de réaction d'Herxheimer) ; 294e jour : Kl. quant. = 1/2 ; du 390e au 563e jour : réactions douteuses et dissociées, Kl. quant. = oscillant entre 0 et 1. Réactions négatives au 563e jour ; Kline douteux au 595e jour ; réactions négatives au 623e jour ; Kline douteux au 637e et 654e jour.

Observation 68. — Pit...

Plainte en contamination. Adénopathie inguinale. Traitement du 26 au 28 décembre 1951. 1er jour : réactions positives, Kl. quant. = 1/128 ; 28e jour : Kl. quant. = 1/32 ; 93e jour : Kl. quant. = 1/2 ; 141e jour : Kl. quant. = 1. Au 248e jour : Kl. quant. inférieur à 1. Enceinte de 5 mois, accouchement au 396e jour de la surveillance maternelle, alors que toutes les réactions maternelles sont négatives ; réactions de l'enfant toujours négatives. Réactions de la mère, toujours négatives au 406e jour.

Observation 69. — Puj...

Syphilides papulo-croûteuses généralisées. Traitement du 31 juillet au 2 août 1951. 1er jour : Kl. quant. = 1 /64 ; 71e jour : Kl. quant. = 1 /2 ; 93e jour : Kl. quant. = 1. Perdu de vue.

Observation 70. — Ram...

Syphilis secondaire chez sa femme. Examen clinique négatif. Traitement du 2 au 4 juillet 1951. 1er jour : Kl. quant. = 1 /8 ; 23e jour : Kl. quant. = 1 /16 ; 152e jour : Kl. quant. = 1 /4 ; 258e j. : Kl. quant. = 1 ; du 291e au 470e jour : réactions dissociées et Kl. quant. = oscillant de 1 à inférieur à 1.

Observation 71. — Ric...

Syphilides papulo-érosives de la vulve. Aspect opalin du voile du palais. Traitement du 31 mars au 2 avril 1951. 1er jour : Kl. quant. = 1 /64 ; 40e jour : Kl. quant. = 1 /8 ; 103e jour : Kl. quant. = 1 /8 ; 152e jour : Kl. quant. = 1 /32 ; 342e jour : Kl. quant. = 1 /8; 756e jour : Kl. quant. = 1 /4.

— Les observations 37, 38, 72, 80 sont celles d'une contamination familiale.

Observation 72. — Riv... père.

Chancre du prépuce en juillet 1950, non traité. Notion de contamination familiale. Traitement du 8 au 10 mars 1951. 1er jour : Kl. quant. = 1 /32 ; 15e jour : Kl. quant. = 1 /64 ; 123e jour : Kl. quant. = 1 /4 ; 207e jour : Kl. quant. = 1 ; du 305e au 718e jour : réactions dissociées avec Kl. quant. de 1 à inférieur à 1.

Observation 73. — Val...

Roséole. Angine érythémateuse. Traitement du 25 au 27 avr. 1951. 1er jour : Kl. quant. = 1 /32 ; 29e jour : Kl. quant. = 1 /2 ; 44e j. : Kl. quant. = 1 /64 ; 60e jour : Kl. quant. = 1 /2 ; 170e jour : V.D.R.L., Kolmer : négatifs, Kline : douteux ; du 237e au 720e jour (dernier examen) : réactions constamment négatives.

Observation 74. — Via...

Éruption papuleuse des avant-bras, syphilides infiltrées ; éruption datant de 8 mois. Traitement du 25 au 27 mars 1952.

1er jour : V.D.R.L., Kolmer : positifs, Kl. quant. = 1 /32 ; 46e jour : Kl. quant. = 1 /8 ; 88e jour : Kl. quant. = 1 /4 ; 102e jour : Kl. quant. = 1 /2 ; 319e jour : Kl. quant. = inférieur à 1 ; 402e jour : Kl. quant. = 1.

Observation 75. — Vou...

Chancre en mars. Roséole, syphilides de la région génitale. Traitement du 31 mai au 2 juin 1951. 1er jour : Kl. quant. = 1 /64 ; 89e jour : Kl. quant. = 1 ; Kolmer négatif au 146e jour, Kline oscillant de 0 à 1 du 125e au 251e jour. Réactions constamment négatives jusqu'au 531e jour (dernier examen).

Observation 76. — Vou...

Syphilides papulo-érosives du périnée. Contamination par son mari ; traitement du 31 mai au 2 juin 1951. 1er jour : Kl. quant. = 1 /16 ; 12e jour : Kl. quant. = 1 /64 ; 90e jour : Kl. quant. = 1 /2 ; Kl. quant = oscillant de 1 à 0 du 105e au 154e jour. Réactions constamment négatives jusqu'au 496e jour (dernier examen). La malade accouche à terme au 494e jour de sa surveillance sérologique. Enfant négatif.

Observation 77. — Cha...

Syphilis papulo-érosives. Traitement du 12 décembre 1952. 1er jour : Kl. quant. = 1 /32 ; 99e jour : Kl. quant. = 1 /8. Toujours en surveillance.

d) 5 *injections de* 600.000 *unités de P.A.M. à* 24 *heures d'intervalle* (6 *observations*).

Observation 78. — Aud...

Syphilides généralisées et profuses. Traitement du 28 juillet au 1er août 1950. 1er jour : Kl. quant. = 1 /64 ; 28e jour : Kl. quant. = 1 /16 ; Kline oscillant de 0 à 1 du 113e au 190e jour. V.D.R.L., Kolmer : négatifs, depuis le 155e jour. Réactions constamment négatives depuis le 190e jour. Examen prénuptial au 274e jour. Dernier examen au 722e jour : négatif.

Observation 79. — Ram...

Enceinte de 3 mois. Alopécie en clairière. Traitement du 28 juin au 2 juillet 1951. 1er jour : Kl. quant. = 1 /64 ; 129e jour : Kl. quant. =

1/16 ; 219e jour : Kl. quant. = 1/8 (accouchement à terme, enfant normal) ; 401e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 493e jour : Kl. quant. = 1 ; 364e jour : Kl. quant. = 1 ; 655e jour : Kl. quant. = 1/2.

Enfant. — Kl. quant. : 4 à la naissance, spontanément négatif 2 mois après ; *test de Nelson*, 1 an après la naissance : négatif.

Observation 80. — Riv... (*cf.* courbe VI).

Syphilis secondaire. Enceinte de 5 mois. Traitement du 3 au 7 avril 1951. 1er jour : Kl. quant. = 1/64 ; 48e jour : Kl. quant. = 1/32 ; 83e jour : Kl. quant. = 1 ; 110e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 134e jour : Kl. quant. = 1/4 ; 246e jour : Kl. quant. = 1/2 ; du 365e au 720e jour : réactions dissociées, réagines oscillant entre 1 et inférieur à 1.

Enfant né à terme au 134e jour de la surveillance sérologique ; à la naissance, Kl. quant. = 1/2 ; réactions négatives 3 mois après la naissance et *test de Nelson* : *négatif*, au 586e jour ; n'a reçu aucun traitement.

Observation 81. — Sig...

Syphilis secondaire en mai 1950. Traitement du 25 au 29 septembre 1950. 1er jour : Kline, Kolmer : positifs, Debains : négatif, Kl. quant. = 1/8 ; 22e jour : Kl. quant. = 1/2 ; 44e jour : Kl. quant. = 1 ; du 121e au 308e jour : réactions dissociées négatives ; au 121e jour : Kl. quant. oscillant de 0 à 1. Réactions constamment négatives du 350e au 874e jour.

Observation 82. — Tur...

Chancre du sillon balano-préputial. Volumineuse adénopathie inguinale droite. Traitement : 3.000.000 d'unités, en une injection le 24 novembre 1950. 1er jour : Kl. quant. = 1/32 ; 15e jour : Kl. quant. = 1/64 ; entre 8 et 16 du 189e au 352e jour. Perdu de vue depuis fin 1951.

Observation 83. — Vid...

Syphilis secondaire profuse. Enceinte de 6 mois. Traitement du 14 au 18 juin 1951. 1er jour : Kl. quant. = 1/64 ; 5e jour : Kl. quant. = 1 ; 69e jour : Kl. quant. = 1/16 ; 188e jour : Kl. quant. =

1 /2 ; du 202e au 281e jour : réactions dissociées avec réagines allant de 2 à inférieur à 1.

Enfant né à terme au 115e jour de la surveillance, Kl. quant. = 1 /4 ; réactions négatives, spontanément 2 mois après la naissance. Décédé de méningite tuberculeuse.

c) 4.250.000 *unités de pénicilline G.* 50.000 *unités toutes les* 2 *heures* (2 *observations*).

Observation 84. — Rui...

Plainte en contamination. Polyadénopathie inguinale. Traitement : 4.250.000 unités de pénicilline G., 85 injections de 50.000 u., 1 toutes les 2 heures du 1er au 8 février 1950. 9e jour : réactions positives, Kl. quant. = 1 /32 ; 39e jour : Kl. quant. = 1 /2, Debains : négatif ; du 100e au 450e jour : réactions constamment négatives.

Observation 85. — Sar... (4) (*cf.* courbe IV).

Syphilides papulo-érosives. Traitement : 4.250.000 unités de pénicilline G aqueuse, 85 injections de 50.000 unités toutes les 2 heures, commencé le 9 juin 1950. 4e jour : réactions positives, Kl. quant. = 1 /128 ; 54e jour : Kl. quant. = 1 /8 ; 85e jour : Kl. quant. = 1 /4 ; 176e jour : Kl. quant. = 1 /2 ; 187e jour : Kl. quant. = 1 /64 ; 225e jour : Kl. quant. = 1 /64 (réinfection asymptomatique) ; 232e jour : nouveau traitement : 1.800.000 unités de P.A.M., 600.000 unités par jour ; 253e jour : Kl. quant. = 1 /16 ; 308e jour : Kl. quant. = 1 /4 ; 537e jour : Kl. quant. = 1 ; du 576e au 635e jour : réactions dissociées ; du 844e jour au 984e jour, elles sont négatives. Dernièrement *test de Nelson* : *positif*, au 1.005e jour ; 1.040e jour : réactions toujours négatives.

f) 2.600.000 *unités de pénicilline G. aqueuse* 50.000 *unités toutes les* 2 *heures* (1 *observation*).

Observation 86. — Via...

Plainte en contamination. Angine rouge. Traitement du 30 mai au 5 juin 1950 : 2.600.000 unités de pénicilline G. aqueuse. 1er jour : réactions positives, Kl. quant. = 1 /128 ; 70e jour : Kl. quant. =

1 /32 ; 105e jour : Kl. quant. = 1 /8, Debains : négatif ; 134e jour : Kl. quant. = 1 /2 ; 235e jour : V.D.R.L., Kolmer : négatifs, Kline, Kl. quant. = 1 ; du 280e au 682e jour : réactions constamment négatives, et *test de Nelson : négatif.*

g) 6.000.000 *d'unités de P.A.M.*, 600.000 *unités par jour.* (1 *observation*)

Observation 87. — Bor...

Alopécie secondaire. Syphilides papuleuses du thorax. Traitement du 19 au 29 avril 1951. 28e jour : Kl. quant. = 1 /16 ; 55e j. : Kl. quant. = 1 /16 ; 140e jour : Kl. quant. = 1 /2 ; 244e jour : Kl. quant. = inférieur à 1 ; réactions négatives du 309e jour jusqu'au 707e jour (dernier examen).

h) 6.000.000 *d'unités de pénicilline G.*, 50.000 *unités toutes les 2 heures* (1 *observation*).

Observation 88. — Dou...

Réinfection. Syphilides papuleuses et impétigineuses. Déjà traitée pendant 5 ans. Sérologie négative depuis 5 ans. Traitement : 6.000.000 d'unités de pénicilline G, 50.000 unités toutes les 2 heures. 1er jour : Kl. quant. = 1 /32 ; 56e jour : Kl. quant. = 1 /64 ; 105e j. : Kl. quant. = 1 /16 ; 171e jour : Kl. quant. = 1 /8 ; 321e jour : Kl. quant. = 1 /4 ; 414e jour : Kl. quant. = 1 /2 ; réactions dissociées et Kl. quant. douteux du 720e au 1.154e jour.

i) 7.200.000 *unités de scurocilline-pénicilline* (1 *observation*).

Observation 89. — Age...

Syphilides papulo-érosives vulvaires. Cicatrice de chancre sur la grande lèvre droite. 4e jour : Kl. quant. = 1 /64 ; 119e jour : Kl. quant. = 1 /16 ; 199e jour : Kl. quant. = 1 /4 ; réactions négatives au 724e jour (dernier examen le 1.124e jour). Cette malade a reçu 2.900.000 unités de pénicilline pour annexite au 311e jour, lorsque le Kl. quant. était à 1.

N.B. — Kl. quant. = Kline quantitatif.

La notion de succès de la thérapeutique ne peut être basée que sur l'observation de l'évolution clinique et surtout de la *courbe d'élimination des réagines*. Trois cas peuvent se présenter :

1° L'allure générale de la courbe du taux des réagines est *constamment décroissante*, aboutissant à des réactions oscillantes, entre 0 et 1, puis à une négativation à plus on moins longue échéance, selon le temps durant lequel la syphilis a évolué avant le traitement et le potentiel de productivité d'anticorps qui varie d'un sujet à un autre.

Une syphilis primaire se négativera beaucoup plus rapidement qu'une syphilis secondaire et sa courbe sera de chute rapide (*cf.* courbe I).

Un test de Nelson douteux ou positif n'a d'autre signification que d'affirmer que toutes les immobilisines ne sont pas encore éliminées, un temps plus long que pour les réagines étant nécessaire à leur disparition. Au contraire, un test de Nelson négatif, semble un critère de plus pour affirmer la guérison.

Cette courbe sera le témoin d'une thérapeutique efficace (*cf.* courbes I, II, III, VI).

2° *Remontée brusque et persistante* du taux de réagines après plusieurs prises de sang espacées (réinfection ou réinfestation) demandant un traitement à une dose de pénicilline égale ou légèrement supérieure à celle du premier traitement. En fait, on voit des réinfestations dont la remontée des réagines se fait d'une façon progressive et il est difficile de scinder la courbe de réinfestation de celle des récidives.

Donc le diagnostic de réinfestation sera basé à la fois sur la sérologie, la notion de contamination et la clinique bien que la remontée du taux des réagines précède la manifestation clinique et que la réinfection puisse être asymptomatique (*cf.* courbe IV) (4).

3° Une décroissance du taux des réagines puis une *remontée lente* (survenant en général dans les 6 premiers mois) est l'indice

d'un traitement insuffisant ou mal conduit ou de pénicilline restée en partie dans la seringue, etc., nous n'avons jamais rencontré de pénicillino-résistance du tréponème. Il faut recommencer le traitement à des doses égales ou légèrement supérieures au premier traitement (*cf.* courbe V). Cette courbe signe *la récidive.*

Sur ces données et en reprenant les différentes observations, nous constatons :

A) *Pour les syphilis primaires préséro*logiques (10 observations).

1. Traitement en une injection : 6 observations, 4 sujets suivis jusqu'au 690e jour et paraissant guéris. Un test de Nelson négatif.

2. Traitement en 3 injections : 2 observations, 2 sujets suivis jusqu'au 245e jour et paraissant guéris.

3. Traitement avec la pénicilline aqueuse : 2 observations, 2 sujets suivis jusqu'au 1092e jour et paraissant guéris; tous les malades sont demeurés négatifs sauf 2 qui ont eu une positivation très passagère. Un test de Nelson négatif.

B) *Pour les syphilis primaires sérologiques* (26 observations).

1. Traitement en une injection : 7 observations, 7 sujets suivis jusqu'à 909 jours et paraissant guéris avec 3 tests de Nelson négatifs quand ce test fut pratiqué. Négativation des réactions obtenue entre les 44e et 298e jours.

2. Traitement en 3 injections : 11 observations, 11 sujets suivis jusqu'à 1.105 jours. *une réinfection* (observation 18) : apparition de nouveaux chancres, trois mois après le premier traitement, remontée brusque du taux des réagines (58e jour, Kline quantitatif 1/16 ; 79e jour, Kline quantitatif 1/64). Notion de contamination conjugale, efficacité du nouveau traitement en 3 injections avec négativation au 513e jour (surveillance de 952 jours). Le malade était donc guéri de sa première syphilis malgré un taux de réagine à 1/16 (4).

En résumé : 11 sujets considérés comme guéris et négativés entre le 23e et le 408e jour. 2 tests de Nelson négatifs.

3. Traitement avec la pénicilline aqueuse et le péniquinyl : 8 observations, 8 sujets suivis jusqu'au 967e jour et paraissant guéris. Négativations obtenues entre le 19e et le 138e jour. Test de Nelson négatif dans le seul cas où il fut pratiqué. 6 malades sont négatifs, 2 malades traités au péniquinyl ont, l'un des réactions dissociées au 353e jour, et l'autre un Kline quantitatif à 1/2 au 234e jour. Tous les 2 ont des courbes d'allure générale décroissante, donc sont eux aussi considérés comme guéris, et seraient négatifs avec les réactions type Debains, Kahn, etc.

Ainsi en étudiant les 36 *observations de syphilis primaire, on ne peut conclure qu'à* 100 % *de succès avec négativations obtenues dans des délais de* 19 *à* 408 *jours*, avec 8 tests de Nelson négatifs et une surveillance s'étendant jusqu'à 1.105 jours ; 2 sujets ont été perdus de vue. Les 2 malades des observations 17 et 30 dont la surveillance avait été interrompue au 6e et 29e jour furent revus au 282e jour et au 512e jour, alors qu'ils n'avaient suivi aucun autre traitement. Leurs réactions s'avéraient alors négatives avec test de Nelson négatif pour le malade de l'observation 30. Devant ces succès globaux, il est permis de penser que les 2 malades perdus de vue ont également bénéficié de cette thérapeutique.

C) *Pour les syphilis secondaires* (53 observations) :

1. Traitement en 1 injection : 8 observations, 7 sujets suivis jusqu'à 754 jours.

— 3 nouveaux traitements sont institués :

a) Observation 40. — Malade présentant un Kline quantitatif à 1/4 au 198e jour qui croît à 1/16 au 226e et 238e jours. La remontée du taux des réagines n'avait rien de très significatif, aucun signe clinique ne fut décelé, un traitement en 3 injections fut toutefois institué par prudence. Nous laissons cette observation parmi les *récidives sérologiques*. A son dernier

examen au 352e jour, la malade était en voie de négativation avec un Kline quantitatif à 1.

b) Observation 42. — *Récidive clinique* au 147e jour, précédée d'une récidive sérologique. Un nouveau traitement en 3 injections est institué, amenant une baisse du taux des réagines, temporaire, suivie d'une remontée de 1/2 à 1/32. Il ne peut s'agir d'une pénicillino-résistance, les 2 traitements ayant amené une lyse des tréponèmes avec décroissance du taux des réagines. Nous nous trouvons devant un cas ambigu : ou récidive sérologique ou réinfection (malade pratiquant la prostitution) ou mauvaise concentration de la part de la malade de la pénicilline injectée, peuvent être envisagées. Un nouveau traitement de P.A.M. va être entrepris avec une surveillance de sa pénicillinémie. Nous la classerons dans les *récidives cliniques* avant de revenir sur ce cas litigieux.

c) Observation 44. — *Récidive sérologique.* La pénicillinémie dosée chez ce malade lors du premier traitement a montré que, dès la 6e heure après l'injection, le taux de pénicilline était nettement inférieur à celui que nécessite la règle de Mahoney. Le malade fut mis en observation et on a assité entre le 150e et le 274e jour à une *récidive sérologique*, avec montée lente du taux des réagines.

Un nouveau traitement en 3 injections permet d'obtenir au 442e jour des réactions dissociées avec Kline quantitatif à 1 ; le second traitement a donc été couronné de succès.

2. *Traitement en 3 injections* : 31 observations, 27 malades suivis, 27 sujets considérés comme guéris. (2 nouveaux traitements institués). 2 enfants de 18 mois et 3an s avec une dose totale de 900.000 unités présentent des réactions négatives, avec test de Nelson négatif pour celui qui a été négativé le plus rapidement et faiblement positif pour l'autre. Il est intéressant de noter que l'un d'eux a élaboré massivement des anticorps décelables à la dilution 1/1024 avec élimination très rapide (en 30 jours).

2 malades ont subi un nouveau traitement.

Observation 58. — *Récidive clinique* traitée avec 3 millions d'unités de flocilline, présente un test de Nelson négatif au 721e jour. La récidive sérologique a précédé la récidive clinique (*cf.* courbe V).

Observation 67. — *Récidive sérologique*, objet d'un nouveau traitement de 3.000.000 d'unités, présente des réactions négatives au 623e jour et douteuses au 637e jour et 654e jour (B.W. oscillant).

En résumé :

— 15 malades sont négativés du 106e au 666e jour.

— 12 ont des réactions dissociées avec Kline quantitatif en voie de négativation.

— 3 enfants nés de mère traitée, sont négatifs spontanément alors qu'une mère a encore un Kline douteux.

— 4 tests de Nelson négatifs.

3. Traitement en 5 injections : 6 observations, 5 malades suivis jusqu'à 874 jours et paraissant guéris.

3 femmes enceintes sont traitées ; leurs enfants sont *spontanément* négatifs de 2 à 4 mois après la naissance et deux d'entre eux présentent un test de Nelson négatif à l'âge de 12 et 19 mois alors que leurs mères sont encore imprégnées d'anticorps (Kline quantitatif 1 /2).

Négativations obtenues du 190e au 352e jour.

4. Traitement par la pénicilline aqueuse et divers : 6 observations, 6 sujets suivis jusqu'à 1.154 jours et paraissant guéris. Un nouveau traitement a été institué.

Observation 85. — Réinfection asymptomatique probable ; Kline quantitatif 1 /2 au 176e jour, remontant au 1 /64 au 187e jour. Pas de signes cliniques ; un nouveau traitement de 1.800.000 unités de P.A.M. négative le malade au 985e jour, et son test de Nelson est toujours positif au 1.005e jour. Le dernier examen au 1.040e jour est toujours négatif. La remontée très brusque du taux des réagines semble signer une réinfection.

Négativations obtenues du 100e au 724e jour. 1 test de Nelson négatif.

Nous avons ainsi étudié 53 observations de syphilis secondaires pour lesquelles 6 nouveaux traitements sont à relever (3 à la suite d'une injection unique de pénicilline et 2 après 3 injections). 6 malades ont été perdus de vue. 8 tests de Nelson se sont révélés négatifs tant chez les malades traités que chez les enfants nés de femmes traitées et eux-mêmes n'ayant reçu aucun traitement. Le cas de l'observation 85 (courbe IV) sera considéré dans la statistique comme un échec bien qu'il semble que nous nous trouvions en face d'une réinfection asymptomatique. Ce cas fait ressortir toute la difficulté que l'on éprouve à différencier objectivement une réinfection d'une récidive. La plupart des malades ont été négativés et les autres sont en voie de négativation ; la surveillance pratiquée sur ces malades s'étend jusqu'à 1.154 jours. La négativation, d'autre part, est beaucoup plus longue à survenir que dans les syphilis primaires puisque, dans un cas, il faut attendre le 666e jour et pour l'observation 85 de la réinfection asymptomatique le 984e jour, mais après avoir eu un Kline douteux durant plusieurs mois, cicatrice sérologique passagère qui paraît être une caractéristique de la syphilis secondaire.

Si nous considérons que nous avons eu 6 échecs sur 47 syphilis secondaires suivies, nous obtenons un pourcentage de 87,3 % de guérison apparente.

En revenant sur la totalité des observations, nous constatons que sur 89 malades nous avons eu :

— Malades non suivis : 8 (pourcentage 8,9 %).

Nouveaux traitements : 7. (sur 81 malades suivis).

— Pourcentage 8,6 %

Se décomposant en :

— 1 réinfection symptomatique.
— 2 récidives cliniques.
— 3 récidives sérologiques.
— 1 réinfection asymptomatique probable.

Syphilis primaire : aucun échec = 100 % de sujets considérés comme guéris.

Syphilis secondaire : 6 échecs dont la réinfection asymptomatique sur 47 malades suivis = 87,3 % de sujets considérés comme guéris.

Statistique globale : 6 échecs sur 81 malades suivis = 92,6 % de succès.

Les 3 échecs, sur 8 observations, subis avec la méthode en une injection unique, nous ont conduit à abandonner totalement ce schéma de traitement qui nous semble insuffisant pour traiter une syphilis secondaire ; cependant, cet essai nous a permis de constater qu'elle était curable dans certains cas par cette méthode, ce qui offrait une marge de sécurité plus complète pour le traitement des syphilis primaires en une injection.

C'est ainsi que sur les divers schémas expérimentés durant ces trois dernières années, il n'est plus employé à Bordeaux que le *traitement suivant* qui se base avant tout sur le stade d'évolution et le degré de sévérité de la maladie.

TRAITEMENT

Avant tout acte thérapeutique, dosage des réagines au Kline, méthode des dilutions ; 6 heures avant la première injection, dans tous les cas et pendant les 24 heures suivantes : 1 comprimé d'antihistaminique toutes les 6 heures.

Pénicilline utilisée : pénicilline procaïne alumine monostéréatée à 2 % type flocilline.

Syphilis primaire présérologique : 1 injection unique de 1.200.000 unités.

Syphilis primaire sérologique :

1° Taux de réagines peu élevé (inférieur à 1 /32 au Kline) preuve d'un virage récent (1 injection unique 1.200.000 unités).

2° Taux de réagines élevé et chancre en voie de cicatrisation : 3 injections de 600.000 unités, chacune à 24 heures d'intervalle (1.800.000 unités en tout).

Syphilis secondaire :

1° *D'apparition récente* : 3 injections de 600.000 unités chacune à 24 heures d'intervalle (1.800.000 unités en tout).

2° *Formes profuses ou décelées à la suite d'une notion de contamination* sans manifestations nettes, syphilis « sérologique récente » ou avec alopécie ou chancre remontant à plusieurs mois, syphilis secondaire de la femme enceinte : 5 injections de 600.000 unités chacune à 24 heures d'intervalle : 3 millions d'unités en tout.

3° *Enfants* : dose moitié de l'adulte.

Surveillance sérologique :

— 1 examen sanguin toutes les semaines (pendant les 6 premiers mois), réactions de Kolmer, V.D.R.L., Kline avec dosage des réagines au Kline.

— Dosage mensuel pendant les 6 mois suivants.

— Dosage trimestriel la 2e année.

— 18 à 24 mois après la négativation, un test de Nelson est pratiqué.

— Enfin, une ponction lombaire doit être pratiquée à la fin de la 5e année.

DÉDUCTIONS GÉNÉRALES

Des observations et des résultats obtenus, de nombreux enseignements peuvent être dégagés.

1° Un fait nous paraît évident : la réussite pleine et entière du traitement de la syphilis primo-secondaire à des doses variant de 1.200.000 à 4.250.000 unités ; les pourcentages de succès étant de 100 % dans la syphilis primaire et de 87,3 % dans la syphilis secondaire, soit un pourcentage global de 92,6 % de guérisons apparentes (6 échecs sur 81 sujets suivis (*cf. N.B.* 1) 5 des 6 malades retraités sont maintenant considérés eux-mêmes comme guéris (*cf. N.B.* 2) et 1 seul sujet (observation 42) se présente comme un cas litigieux et sera l'objet d'une troisième traitement ; c'est ainsi que nous pouvons, après 3 ans d'expérience, *considérer comme guéris* 80 *sujet sur* 81 *suivis* (8 sujets ont été perdus de vue sur les 89 traités, soit 8,9 % de l'effectif).

Nous ne pouvons comparer ces statistiques avec celles des Américains, puisque ceux-ci mettent d'un côté les guérisons

---

N.B. 1. — Pour éviter toute polémique, nous avons classé l'observation 85 (réinfection asymptomatique) parmi les échecs : 4 échecs sur 6 sont dus à des traitements qui sont maintenant abandonnés (notamment traitement en 1 injection des syphilis secondaires). Ainsi sur 35 malades atteints de syphilis secondaire et traités selon le schéma thérapeutique actuellement adopté, 2 échecs (maintenant considérés comme guéris après un nouveau traitement) sont à relever. Nous pouvons donc espérer 94,3 % de succès.

N.B. 2. — Il est à remarquer que chez ces malades retraités, la quantité globale de pénicilline n'a jamais dépassé le chiffre maximum de 6.050.000 unités (observation 85). Nous sommes encore bien loin des doses massives proposées par certains.

apparentes et de l'autre les sujets ayant subi un nouveau traitement sans distinguer les récidives des réinfections. Avec l'élimination des réinfections, leurs chiffres doivent être sensiblement comparables aux nôtres (41, 2).

Quant aux statistiques françaises, une unité de base sérologique fait défaut et ne permet pas une comparaison pourtant souhaitable. En effet, la majeure partie des auteurs font appel à des réactions peu sensibles, à négativation précoce et se privent de l'aide capitale des réactions quantitatives à base de cardiolipide pour suivre d'élimination des anticorps syphilitiques. Ils sont donc obligés de fixer un délai de négativation (limite de temps arbitraire) à la suite duquel ils instituent un nouveau traitement. Nous verrons plus loin que par ces méthodes on risque de laisser évoluer une récidive ou de retraiter un sujet guéri.

Les doses étagées de pénicilline qui furent administrées, le pourcentage d'échecs à certaines doses insuffisantes devenus succès à des doses légèrement supérieures, nous ont fourni la certitude que la syphilis comme toute maladie infectieuse obéissait à un *traitement dosé selon sa gravité et ses stades* ; ainsi elle ne nécessite pas l'emploi d'une dose énorme et uniforme de pénicilline sans distinction de périodes ou d'imprégnation tréponémique ou de réaction personnelle du malade.

De plus, les échecs subis par les traitements à la pénicilline sont imputables en majeure partie à la méthode suivie et non à l'antibiotique, comme certains praticiens seraient tentés de le croire et de l'affirmer. En mettant en parallèle notre expérience avec les essais infructueux tentés par certains, nous retrouvons les concepts émis par Rein (39) lorsqu'il met en opposition deux traitements à la pénicilline : l'un donnant un échec imputable soit à des doses insuffisantes, soit à un temps et un taux de pénicillinémie non satisfaisants, soit à une connaissance chimique pas assez poussée de la pénicilline sous ses différentes formes : aqueuse, retard, etc., soit à une inter-

prétation erronnée des réponses sérologiques (temps plus ou moins long de la négativation), soit à une évaluation clinique ou sérologique fausse (réinfection asymptomatique et non récidive car l'immunité ne peut être que partielle ou nulle) ; l'autre, au contraire, permettant de constater une disparition rapide du tréponème, une cicatrisation des lésions, une négativation de la sérologie dans les délais variant de quelques semaines à de nombreux mois, la perfection de ce traitement ambulatoire, rapide, sûr et peu onéreux.

Le nombre plus élevé des réinfections après traitement à la pénicilline seule qu'avec les traitements classiques attire l'attention. Cette constatation est facilement explicable, car les sujets susceptibles de se recontaminer étaient durant 4 ans sous « métallo-protection » et les réinfections passaient inaperçues (*cf. N. B.*).

La syphilis paraît ainsi totalement modifiée dans son évolution par la pénicilline, et il ne faut pas s'étonner de rencontrer des formes et des expressions inhabituelles de manifestations sérologiques ou cliniques (récidives sérologiques, réinfections asymptomatiques, etc.).

2° La notion « temps limite » à envisager pour instituer un nouveau traitement en cas de non négativation, nous paraît erronnée, étant donné que l'élimination des réagines est sous la dépendance de nombreux facteurs, *seule la courbe du dosage quantitatif des réagines peut affirmer la nécessité d'un nouveau traitement en l'absence de toute manifestation clinique.* La notion temps semble être l'héritage d'une époque où le traitement de la syphilis se basait sur un nombre d'années fixé arbitrairement et non sur l'évolution vers la guérison que l'on ne savait détecter qu'avec des épreuves empiriques et inexactes. Avec

---

N.B. — De même l'action spécifique de la pénicilline, permet d'expliquer le recul important des maladies vénériennes sous l'influence des traitements d'angine, septicémie, bronchopathie, etc., à base de pénicilline qui ont dû guérir des syphilis concomitantes non diagnostiquées ou à leur tout premier stade.

Pautrizel nous pensons que la durée nécessaire à l'obtention de la séro-négativité dépend (13 *bis*) :

a) Du stade de la maladie : le temps de négativation est d'autant plus long que le contact de l'organisme avec le tréponème a été durable.

b) Des réactions immunologiques de certains malades : certains sujets syphilitiques créent plus d'anticorps que d'autres pour un même genre de stimulus.

c) Du titre sérologique : en règle générale, les malades qui présentent des titres sérologiques élevés au début du traitement exigent plus de temps pour devenir séro-négatifs que les malades ayant des titres relativement plus faibles.

d) De la sensibilité de la technique sérologique : plus l'épreuve sérologique est sensible, plus la séro-négativité sera longue à obtenir. Les réactions types Debains, Kahn, Meinicke, etc., se négativent bien avant les réactions du type Kline, V.D.R.L., Kolmer. Le Kline est encore positif à la dilution au 1 /4 quand le Debains se négative.

Les réactions peu sensibles peuvent être considérées comme dangereuses, car l'expérience nous a montré que dans les cas de récidive, elles peuvent se trouver dans un état de « fausse négativité » passagère (alors que les réactions sensibles sont encore positives). Lorsque le taux des réagines remonte, elles peuvent redevenir positives lors de cette récidive ; une fois de plus, la sérologie est incriminée pour sa non spécificité alors qu'il ne s'agit que d'une sensibilité défectueuse due à des techniques critiquables. Une telle « repositivation » brusque, à des taux de réagines élevés, n'est pas à craindre avec des réactions à antigène cardiolipidique et de grande sensibilité (de par leur protocole), car elles permettent de détecter la moindre trace d'anticorps syphilitique. Nous n'avons jamais rencontré de récidive sérologique avec les réactions qu e nous utilisons lorsque celles-ci étaient devenues douteuses ou négatives. Pour plus de compréhension, il suffit sur nos courbes (*cf.* courbes IV et V par exemple) de faire une translation d'abscisse

à la dilution 1/4 pour voir dans quelles conditions se trouve le syphiligraphe qui utilise un Debains, Kahn, Meinicke, etc. Le danger de reposer sur une fausse négativité semble très grand...

Il est inutile d'insister sur l'*intérêt capital que présentent les réactions au cardiolipide et le dosage quantitatif rendu possible par l'identité d'un même antigène d'un flacon à l'autre.*

Enfin, si un test de Nelson encore faiblement positif après traitement ne fait que prouver la présence d'immobilisines en voie d'élimination, un test de Nelson négatif après pénicillino-thérapie est une épreuve de plus permettant de classer un ancien malade parmi les sujets guéris.

3° Il ne semble pas qu'il existe de pénicillino-résistance du tréponème étant donné l'efficacité d'un nouveau traitement à base de pénicilline dans les cas de récidive ou de réinfection.

4° La preuve de la nature anticorps témoin, non protecteur, de la réagine ressort des différentes courbes observées. Les observations de femmes enceintes ont un intérêt tout particulier ; ces femmes ont un organisme soumis à de nombreux stimuli d'origine neuro-hormonale ; les oscillations de leurs courbes sont de ce fait beaucoup plus grandes que chez les autres sujets. Elles transmettent passivement leurs anticorps au fœtus, incapable d'en élaborer, ne possédant pas de gamma globulines et le nouveau-né les élimine dans les 4 mois qui suivent sa naissance. On voit dans les observations que le taux d'anticorps, dosé dans le cordon ou la fontanelle, est toujours inférieur ou égal à celui trouvé dans le sang maternel. Le temps d'élimination des réagines chez le nouveau-né semble en rapport avec le taux maternel plus ou moins élevé. Les tests de Nelson de l'enfant s'avèrent négatifs, lorsqu'ils sont pratiqués 12 ou 18 mois après la naissance. Ainsi les enfants nés de mères syphilitiques traitées pendant la grossesse et possédant à la naissance un taux de réagines appréciable, s'avèrent sains, négativés sans traitement aussi bien au point de vue des réactions classiques que du test de Nelson. Ces

faits nous semblent être d'un apport capital au dossier de la réagine, anticorps témoin d'une infestation passée traitée et non témoignage probant d'une syphilis en évolution malgré le traitement.

Dans le cadre de la syphilis primo-secondaire, *nous n'avons pas eu de remontée du taux des anticorps chez les enfants dont les mères furent convenablement traitées* et qui aurait témoigné de l'infestation du nouveau-né par le tréponème.

5° L'importance de l'*intérêt social* d'une telle thérapeutique est primordiale. Elle permet de traiter un maximum d'individus avec une certitude presque absolue de guérison, d'une manière rapide et peu onéreuse en raison de la faible quantité de médicament (1 à 5 injections) et des soins minimes qu'elle exige. Ainsi une économie importante est réalisée pour le budget général et particulier, car le malade n'a pas besoin d'être hospitalisé pour suivre un traitement long qui l'oblige à interrompre son effort productif. De plus, cette thérapeutique sûre le met à l'abri d'une infirmité que lui aurait laissée un. affection mal traitée, l'imposant comme fardeau à la société,

Les navigateurs, les coloniaux, les voyageurs, les militaires les métropolitains habitant loin d'un dispensaire, les habitants des pays de France d'Outre-Mer, etc., trouveront dans cette thérapeutique les plus grands avantages par sa rapidité, alors qu'ils étaient handicapés par un long traitement qu'ils suivaient mal pour la plupart, et qui hypothéquait leur avenir (47).

Dans un centre hospitalier comme Bordeaux où les malades ont toutes les facilités pour se faire traiter, sur 3.121 syphilitiques suivis entre 1930 et 1950, 38,6 % ont abandonné le traitement classique après une ou deux séries (16). Les sujets indociles seront ainsi guéris par la pénicilline : le pourcentage des « récidives » (ou réinfections) étant très bas avec la pénicilline et les malades perdus de vue s'élevant à 8,9 % seulement.

Une mention spéciale a lieu d'être faite pour les médecins de la Marine ou de la Coloniale, dans les mains desquels cette pénicillinothérapie assurera la régression ou la disparition de

la syphilis de vastes territoires ou de grandes collectivités ; d'une part, l'indigène vivant dans la brousse n'est à la disposition du médecin que quelques jours, voire quelques heures, un traitement à la pénicilline répondra à toutes les exigences de son affection et de sa vie errante ; d'autre part, les militaires ou les marins, sur un front d'opération ou à bord d'un navire, sont souvent dans l'impossibilité de recevoir leur injection bi-hebdomadaire et sont à la merci de nombreux changements d'affectations, le traitement par la pénicilline en 1, 3 ou 5 injections aura une application de choix chez eux. Leur surveillance, quoique irrégulière, aura moins d'importance que l'interruption passée du traitement classique.

Grâce à une compréhension plus poussée de la sérologie, le médecin de l'aviation ne mettra plus son *veto* sur le vol de l'aviateur syphilitique traité par la pénicilline puisque sa positivité ne sera plus que le témoin plus ou moins passager d'une affection disparue et ne présentant plus aucun danger. Ainsi, des spécialistes pourront reprendre leur place effective là où ils sont le plus utile et le plus nécessaire.

Enfin, le budget du Corps de Santé trouvera un sérieux allègement avec un traitement réduit à une seule, voire même, quelques injections de pénicilline.

Les malades chroniques (tuberculeux, rénaux, etc.) et même les syphilitiques sans autre tare avérée ne supportent pas sans inconvénient un traitement long de 4 années à l'aide de substances toxiques dont ils sortent guéris de leur syphilis, mais atteints dans leurs organes vitaux, inconvénient majeur que n'a pas la pénicilline.

6° A la suite de ces observations et de ces déductions, une objection majeure peut nous être faite. En matière de syphilis, qui est considérée comme une maladie chronique à épisodes parfois aigus, 3 ans ne sont pas suffisants pour affirmer une guérison ; un recul de 10 ou 20 ans semble nécessaire pour conclure à la réussite ou à l'échec d'une telle expérience. De plus, une sérologie (même très sensible et spécifique) et un test de Nelson négatifs, sont-ils réellement des critères de guérison ?

A ces deux notions de valeur, nous pouvons objecter que, dans toutes les syphilis anciennes, viscérales, nerveuses, cutanées, aortiques, etc., nous avons toujours trouvé avec nos réactions une positivité affirmée avec test de NELSON positif (8). Ce fait a été retrouvé par d'autres spécialistes (oto-rhino-laryngologistes et ophtalmologistes) qui utilisaient nos réactions et a été l'objet de publication (PORTMANN M.) (37 *bis*, 21).

Il nous semble donc difficile d'admettre qu'une syphilis latente puisse évoluer sans être décelée soit par un Kline, soit par un test de NELSON positif.

Nous ne reviendrons pas sur les cas de réinfections et de récidives qui ont été de suite décelées par les tests quantitatifs bien avant toute manifestation clinique et qui nous fournissent encore des arguments en faveur du bien fondé de notre confiance dans la sérologie.

Les enfants, nés de mère syphilitique traitée durant la grossesse, négativés spontanément sans aucun traitement et avec test de NELSON lui-même négatif sont cliniquement sains. Il serait vraiment étonnant, sur le nombre déjà appréciable d'enfants nés dans de telles conditions, si vraiment cette expérience était un échec, que nous n'ayons eu au moins un cas de manifestation clinique de syphilis congénitale.

D'autre part, les statistiques américaines ayant un recul de 10 ans, sont toujours aussi satisfaisantes et ne font pas état de récidive tertiaire chez les premiers malades traités 32).

Tous ces arguments plaident en faveur de notre méthode et nous permettent d'envisager les 10 ou 20 ans à venir avec confiance ; d'ailleurs, nous sommes frappés par le fait que dans nulle autre maladie infectieuse ou chronique, nous ne retrouvons des tests de dépistage aussi fidèles et aussi nombreux que ceux dont dispose la syphilis. Nous pouvons, en effet, dans cette affection, pour la considérer comme guérie, nous étayer à la fois sur des examens cliniques négatifs, sur

une sérologie perfectionnée négative et sur la négativité d'un test d'immobilisation de l'agent infestant dont la spécificité n'est plus à mettre en doute.

Concluons ces quelques remarques en faisant ressortir l'importance d'une union étroite entre la clinique, le laboratoire et le service social en matière de syphiligraphie, car les résultats obtenus par l'Ecole bordelaise ne furent rendus possibles que par une cohésion véritable où chacun a essayé, en s'instruisant, de comprendre les autres.

CONCLUSIONS

Ce travail :

1° Représente l'étude globale des syphilis primo-secondaires, traitées à la Clinique Dermatologique de Bordeaux, de janvier 1950 à décembre 1952, par de petites doses de pénicilline allant de 1.200.000 unités (en injection unique) et 1.800.000 unités (en 3 injections) de pénicilline procaïne alumine monostéréatée à 2 % (P.A.M.) à 4.250.000 unités (en 85 injections de pénicilline G). Par cette méthode, on obtient 100 % de guérison apparente pour les syphilis primaires sérologiques et 87,3 % de succès pour les syphilis secondaires, soit une statistique globale de 92,6 % de sujets considérés comme guéris après un seul traitement.

Une deuxième cure de pénicilline chez les 7,4 % d'échecs permet d'arriver à 98,7 % de résultats définitifs (80 sujets considérés comme guéris sur 81 suivis). D'autre part, 8,9 % furent perdus de vue et n'entrent pas dans la statistique.

2° Confirme les notions américaines sur l'efficacité de la pénicilline seule, à des doses relativement minimes, à condition d'utiliser cet antibiotique sous forme d'un composé à élimination lente, assurant un retard suffisant pour satisfaire le postulat de Mahoney.

3° Implique l'utilisation de réactions sérologiques sensibles à base d'antigènes cardiolipidiques, de tests quantitatifs permettant de surveiller à tout instant l'élimination et le pouvoir de production des anticorps syphilitiques par l'organisme.

4° Permet de proposer en toute certitude les traitements suivants :

— *Syphilis primaire présérologique* : une injection de 1 million 200.000 unités de pénicilline procaïne alumine monostéréatée à 2 % (P.A.M.).

— *Syphilis primaire sérologique* : *a*) de virage récent : une injection de 1.200.000 unités de P.A.M. ; *b*) de sérologie plus affirmée et de chancre plus ancien : 1.800.000 unités de P.A.M. en 3 injections de 600.000 unités de P.A.M. à 24 heures d'intervalle chacune.

— *Syphilis secondaire* : *a*) d'apparition récente : 1 million 800.000 unités de P.A.M. en 3 injections de 600.000 unités de P.A.M. à 24 heures d'intervalle chacune ; *b*) décelée tardivement ou de forme profuse ou chez une femme enceinte : 3 millions d'unités de P.A.M. en 5 injections de 600.000 unités chacune à 24 heures d'intervalle.

Un antihistaminique de synthèse administré au moment de la première injection ou un peu avant, protège le malade contre les manifestations cliniques de la réaction d'Herxheimer.

Cette expérimentation en cours, semble montrer que nous possédons dans la pénicilline un médicament de valeur inégalée et qui semble être la *Therapia magna sterilisans* qu'avait rêvé Ehrlich quand il découvrit le 606.

La réussite de cette expérience permet de recommander cette méthode de traitement rapide dans les grandes collectivités militaires ou coloniales et dans les régions où l'endémie syphilitique subsiste, comme dans certains pays de la France d'Outre-Mer.

Ce problème comporte un intérêt social, d'une part, pour des questions d'économie budgétaire au cours des campagnes de traitement en masse, afin d'éviter un gaspillage de pénicilline ; d'autre part, afin de réduire le traitement au plus petit nombre d'injections possible chez des sujets souvent indociles et qui demeurent loin de tout dispensaire et qui ne peuvent suivre un traitement régulier ou prolongé.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole. de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen,
L'Assesseur : R. SIGALAS

Vu :
Le Président du Jury,
P. JOULIA

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 12 Juin 1953.

Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

1. D'Alessandro. — « The nature of the Wassermann Reaction and the new Serology of Syphilis » (*Boll. d. Isl. sierotherap. milanese*, 25, 138, 1946).

2. Arnold (R.-C.), Cutler (J.-C.), Wright (R.-D.), and Levitan (S.). — « Studies in Penicillin Treatment of Syphilis » (*Public Health Reports*, vol. 67, number 1, january 1952, pp. 78-89).

3. Arnold (R.-C.) et Mahoney (J.-F.). — *Symposium on current progress In the study of venereal disease*, 1949, p. 207.

4. Bayrou (F.). — *Le problème des réinfections syphilitiques* (Thèse Bordeaux, 1951, Imprimerie Drouillard).

5. Bolgert (M.), Levy (G.), Tabernat (J.), Cramer (J.). — « Pénicillinothérapie massive de la syphilis primo-secondaire précédée de trois injections de cyanure de mercure » (*Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et de Syph.*, nº 4, juillet-octobre 1951, pp. 404-407).

6. Bolgert (M.), Levy (G.), Poupinet (S.) et Cerf (M.). — « Pénicillinothérapie massive en série unique précédée de trois injections de cyanure de mercure dans la syphilis primo-secondaire. Etat actuel de la statistique (5e note) » (*Bulletin de la Soc. Fr. de Derm. et de Syph.*, nov.-déc. 1952, nº 5, pp. 460-463).

6*bis* Buckwalter (F.-H.) and Dickison (H.-L.). — « A new absorption delaying vehicle for penicillin » (*J. Am. Pharm. A* (Scient. ed.), 37, 472-474, 1948).

7. Curtis (A.-C.) and all. — « Penicillin Treatment of Syphilis » (*J. Am. Med. Association*, 145, 1223-26, avril 1951).

8. Didier (J.-A.). — *Contribution à l'étude de la sérologie de la Syphilis tertiaire* (Thèse Bordeaux, 1951, Imprimerie Sammarcelli).

9. Eagle (H.) and Fleischmann (R.). — « The antibody response in rabbits to killed suspensions of pathogenic Treponema pallidum » (*Jour. of exptl. Med.*, 1, 5, 1948, t. 87, pp. 369-384).

10. Eagle (H.) and Musselman (A.-D.). — « The rate of bactericidal action of penicillin in vitro as functiono f its concentration, and its paradoxically reduced activity at high concentrations against certain organisms » (*J. exptl. Med.*, 1948, 88, 99-130).

11. Faure (M.). — « Les antigènes à base de cardiolipide et de lécithine et leur production » (*Colloque international sur la Syphilis*, Paris, 1950, pp. 220-226, Imprimerie Tancrède, Paris, 1951).

12. Faure (M.) et Pautrizel (R.). — « L'utilisation du cardiolipide et de la lécithine dans la préparation de l'antigène pour la réaction de clarification de Meinicke (M. K. R. II) » (*Annales de l'Institut Pasteur*, août 1952, tome 83, p. 234).

13. Gastinel (P.) et Collart (P.). — « Nouvelles recherches sur l'immunité dans la syphilis expérimentale » (*Bulletin de l'Académie nationale de Médecine*, 1949, t. 133, pp. 66-67).

13 *bis* Guionneau (R.-F.). — *Le dépistage systématique sérologique en matière de Syphilis par l'examen prénuptial* (Bordeaux, Thèse, 1953).

14. Huriez (C.-L.), Dusausoy (R.), Arquembourg (P.), Darras (W.). — « Etude comparative des concentrations sanguines, obtenues par divers modes d'administration de la pénicilline » (*Bull. de la Soc. Fr. de Dermat. et de Syph.*, juillet-octobre 1951, nº 4, pp. 448-451).

15. Jame, Bru, Grenier. — « Etude préliminaire concernant le traitement de la syphilis primo-secondaire de l'adulte au moyen de certaines pénicillines à long retard » (*Revue du Corps de Santé militaire*, nº 2, t. VII).

16. Joulia (P.). - « Les traitements d'attaque de la Syphilis » (*Journées nationales de Dermatologie et de Prophylaxie antivénérienne* (Bordeaux-Biarritz, 1950), pp. 81-95, Imprimerie Bière, Bordeaux).

17. Joulia (P.) et Laporte. — « Traitement rapide par la pénicilline de la syphilis acquise récente. Bases sérologiques du traitement » (*Semaine Médicale*, n° 2, 10 janvier 1952).

18. Joulia (P.), Pautrizel (R.) et Texier (L.). — « Le traitement de la syphilis chez la femme enceinte par la pénicilline seule. Résultats observés chez l'enfant (Note préliminaire) » (*Bulletin de la Soc. Fr. de Derm. et de Syph.*, 1952, n° 3, pp. 253-258).

19. Joulia (P.), Pautrizel (R.) et Texier (L.). — « Essais de protection à l'égard de la réaction d'Herxheimer par les antihistaminiques de synthèse au cours du traitement par la pénicilline dans la syphilis primo-secondaire et en particulier chez la femme enceinte (note préliminaire) » (*Bull. de la Soc. Fr. de Dermat. et de Syph.*, 1951, n° 4, pp. 401-402).

20. Joulia (P.), Pautrizel (R.), Texier (L.) et Deseabra (A.). — « La chute des éosinophiles sanguins après une première injection de pénicilline au cours de la syphilis primo-secondaire : témoin du conflit antigène-anticorps (note préliminaire) » (*Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et de Syph.*, 1951, n° 4, pp. 399-400).

21. Joulia (P.), Pautrizel (R.), Texier (L.). — « Considérations sur les réactions sérologiques à l'aide des antigènes à base de cardiolipide au cours de la syphilis tertiaire » (*Bull. de la Soc. Fr. de Dermat. et de Syph.*, 1951, n° 5, pp. 549-551).

22. Joulia (P.), Texier (L.), Léonard (P.) et Tasei. — « Résultats préliminaires du traitement de la syphilis primo-secondaire par la pénicilline seule à l'aide de doses variant de 1.200.000 à 4.250.000 unités » (*Bull. de la Soc. Fr. de Dermat. et de Syph.*, 1951, n° 3, pp. 231-240).

23. Joulia (P.), Texier (L.), Léonard (P.) et Tasei. — « Le traitement rapide de la syphilis primo-secondaire par la pénicilline seule (expérience de 2 ans) » (*Journal de Méd. de Bordeaux*, n° 6, juin 1952).

24. Joulia (P.), Texier (L.). — « Un cas de réinfection chez un syphilitique primaire, trois mois après un traitement par 1.800.000 unités O. de pénicilline procaïne alumine monostéréatée à 2 % en solution huileuse réparties en trois jours alors que la sérologie était encore positive » (*Bulletin de la Soc. Fr. de Derm. et de Syph.*, 1951, n° 3, pp. 240-242).

25. Joulia (P.), Pautrizel (R.). — « Utilisation des antigènes à base de cardiolipine dans la surveillance sérologique des malades traités à la pénicilline seule. Intérêts des tets quantitatifs » (*Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et de Syph.*, 1951, n° 3, pp. 242-243).

26. Joulia (P.), Pautrizel (R.). — « Avantages des antigènes à base de cardiolipine dans les tests sérologiques de la syphilis » (*Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et de Syph.*, 1951, n° 3, pp. 243-245).

27. Levaditi (C.). — « Le séro-diagnostic de la syphilis entre-t-il dans le cadre de l'immunologie ? Considérations sur l'enseignement des écoles de Sérologie » (*Semaines des Hôpitaux*, mars 1950, n° 20, pp. 899-901).

28. Levaditi (C.) et Yamanouchi. — « Le séro-diagnostic de la syphilis » (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1907, t. 63, pp. 740-742).

29. Mac Dearman (S.-C.) et Cottrel (J.-E.). — *American Journal of Clin. Path.*, 1949, t. 19, p. 156.

30. Mac Leod (C.-P.), Arnold (R.-C.). — « A study of Immunity in Experimental Syphilis as Demonstrated by Contact exposure Challenge » (*The Journal of Ven. Dis. Inform.*, n° 10, oct. 1951, pp. 279-283).

31. Mac Leod (C.-P.), Magnusson (H.-J.). — « Developpement of Treponemal Immobilizing Antibodies in Mice Following injection of Killed Treponema pallidum (Nichols Strain) » (*The Journ. of Ven. Dis. Inform.*, vol. 32, nº 10, oct. 1951, p. 274-279).

32. Mahoney (J.-F.), Arnold (R.-C.) and Harris (A.). — « Penicillin treatment of early syphilis (first four patients after 6 years) » (*J. Ven. Dis. Inform*, 30, 350-355, 1949).

33. Mahoney (J.-P.), Arnold (R.-C.) and Harris (A.). — « Penicillin treatment of early syphilis ; Preliminary report » (*Am. J. Pub. Health.*, 33, 1387, dec. 1943).

34. Marie (A.) et Levaditi (C.). — Les « Anticorps syphilitiques » (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, t. 21, pp. 138-155).

35. Nelson (R.-A.) et Mayer (M.-M.). — « Immobilization of T. Pallidum in vitro by Antibody Produced in Syphilitic Infection » (*J. Exp. Med.*, 89, 369, april 1949).

36. Pangborn (M.-C.). — « Acid cardiolipin and an improved method the Preparation of cardiolipin from Beef Heart » (*J. Biol. Chem.*, 153, 343, 1944).

37. Pautrizel (R.). — « Acquisitions nouvelles dans le domaine de la sérologie de la syphilis » (*Journées nationales de Dermatologie et de Prophylaxie antivénérienne*, Bordeaux-Biarritz, 1950, pp. 99-108. Imprimerie Bière, Bordeaux, 1950).

37 *bis*. Portmann (M.). — *Journal de Médecine de Bordeaux*, mai 1953.

38. Rein (C.-R.). — « The serologic Tests in Penicillin Treated Syphilis » (*M. Y. State Journy Med.*, 47, 2.450, 15 nov. 1947).

39. Rein (C.-R.). — « Present day Treatment of syphilis with P.A.M. » (*Medical Progress M. Y. Med.*, 2 july 1951).

40. De Seabra (A.). — *Sur un nouvel aspect de la réaction d'Herxheimer* (Thèse Bordeaux, 1951, Imprimerie Drouillard).

41. Thomas (Evan), Rein (C.-R.), Landy (L.) and Killer (D.-K.). — « Results of single and multiple injection schedules for the treatment of early syphilis with Penicillin in oil and and aluminium monostereate » (*American Journ. of Syph., gono and V.D.*, Saint-Louis, july 1950).

42. Thomas (E.-W.). — « Rapid treatment of syphilis with penicillin A survey of the problem » (*Bull. World Health Org.*, 2, 233, 48, 1949).

43. Tucker (H.-A.), Eagle (H.). — « Serum concentrations of Penicillin G. in man following intramuscular injection in aqueous solution and in peanut oil beeswax suspension » (*A. M. J. Med.*, 4, 343, march 1948).

44. Vaisman (A.) et Hamelin (A.). — « Séparation des réagines et des immobilisines tréponémiques des sérums par l'intra-centrifugation » (*La Prophylaxie sanitaire et morale*, nº 3, mars 1952, pp. 77-82).

45. Vernes (A.). — « Recherches sur la substance spécifique des humeurs syphilitiques » (*Comptes rendus hebdomadaires de l'Académie des Sciences*, 1936, t. 203, pp. 684-685).

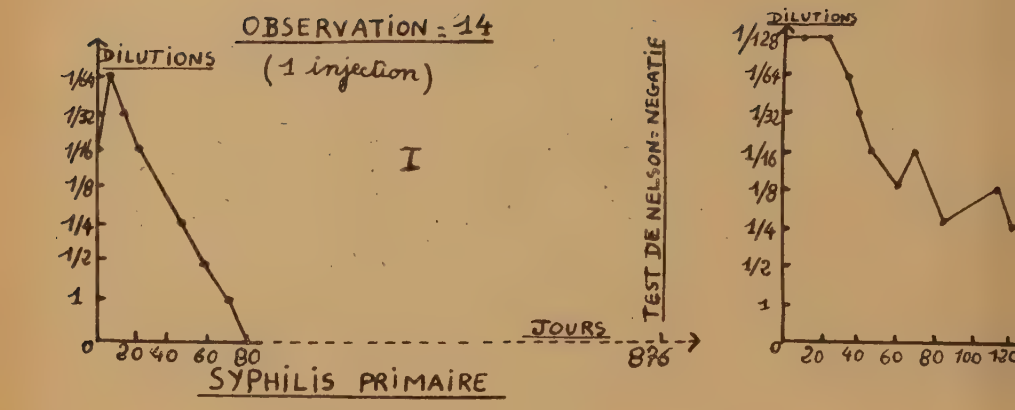
— « Nouvelles considérations sur la palladine des sérums syphilitiques » (*Comptes rendus hebdomadaires de l'Académie des Sciences*, 1937, t. 205, pp. 1473-1475).

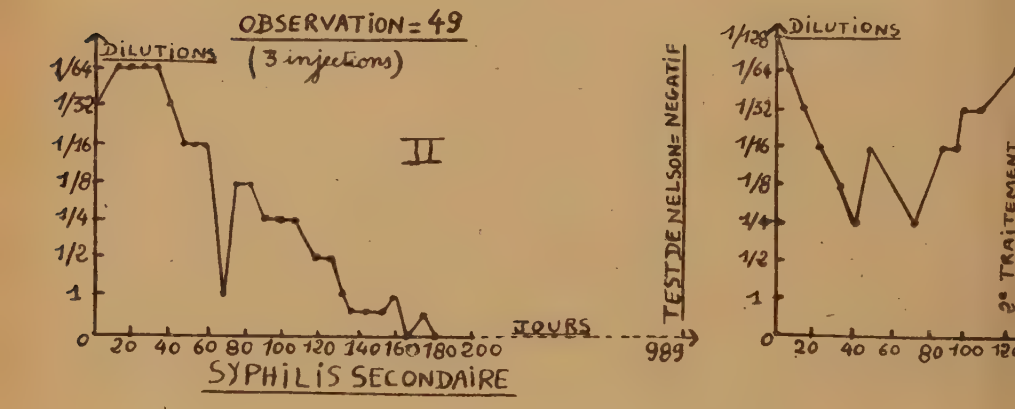
46. Vernes (A.), Lacapère (J.), Filhol (P.). — « Etude de l'action sur la syphilis de la pénicilline procaïne monostéréatée d'alumine » (*Presse Médicale*, 2 août 1952, 60, nº 51 pp. 1093-1095).

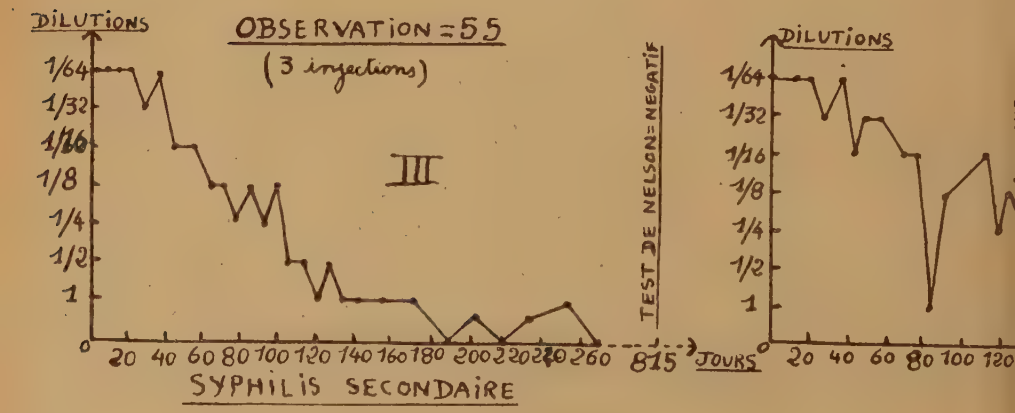
47. Willecox (R.-R.). — « The treatment of syphilis of the masses » (*J. Ven. Dis. Inf.*, 31, 254, 60 pp. 10-50).

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. SAMIE
21-23, rue Teulère
—
1953

Dépôt légal N° 15.422 — 2e Trimestre 1953


OBSERVATION = 14
(1 injection)
DILUTIONS
1/64
1/32
1/16
1/8
1/4
1/2
1
0
20 40 60 80
I
JOURS
876
TEST DE NELSON = NEGATIF
SYPHILIS PRIMAIRE
DILUTIONS
1/128
1/64
1/32
1/16
1/8
1/4
1/2
1
20 40 60 80 100

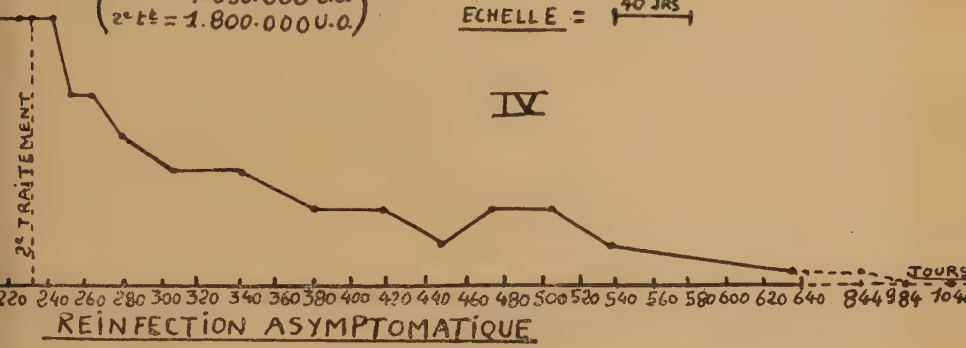

OBSERVATION = 49
(3 injections)
DILUTIONS
1/64
1/32
1/16
1/8
1/4
1/2
1
0
20 40 60 80 100 120 140 160 180 200
II
JOURS
989
TEST DE NELSON = NEGATIF
SYPHILIS SECONDAIRE
DILUTIONS
1/128
1/64
1/32
1/16
1/8
1/4
1/2
1
20 40 60 80 100
2e TRAITEMENT


DILUTIONS
OBSERVATION = 55
(3 injections)
1/64
1/32
1/16
1/8
1/4
1/2
1
0
20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260
III
815
JOURS
TEST DE NELSON = NEGATIF
SYPHILIS SECONDAIRE
DILUTIONS
1/64
1/32
1/16
1/8
1/4
1/2
1
20 40 60 80 100 120

OBSERVATION = 85

(1re tte = 4.250.000 U.O.
2e tte = 1.800.000 U.O.)

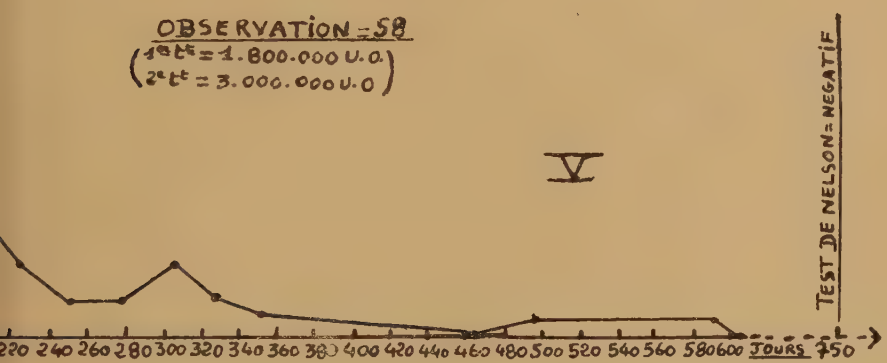
ECHELLE = 40 JRS



REINFECTION ASYMPTOMATIQUE

OBSERVATION = 58

(1re tte = 1.800.000 U.O.
2e tte = 3.000.000 U.O)



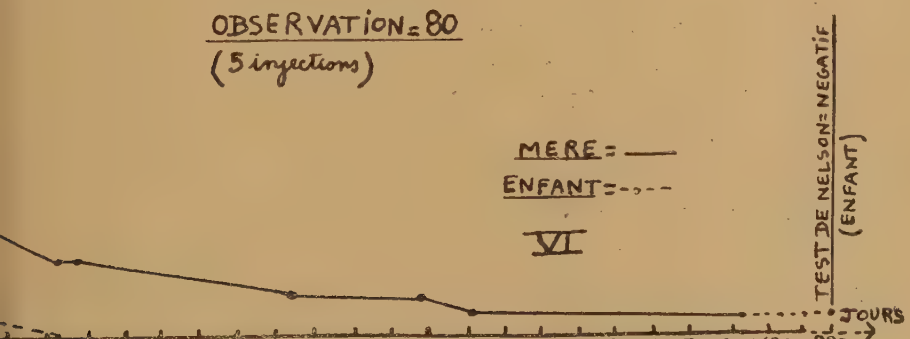
RECIDIVE CLINIQUE

OBSERVATION = 80

(5 injections)

MERE = ——

ENFANT = - - -



IS SECONDAIRE (FEMME ENCEINTE)